

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin
und Rehabilitation
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson)

Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation am Kniegelenk –
mittelfristige Ergebnisse nach 5 Jahren

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Siegfried Franz Valentin

aus
Vilshofen a. d. Donau, Niederbayern
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Peter E. Müller
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Florian Haasters Priv. Doz. Dr. Attila Aszódi
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv. Doz. Dr. Thomas Niethammer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.04.2018

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Arthrose	1
1.1.1 Statistische Daten	1
1.1.2 Folgen der Erkrankung	2
1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Arthrose	3
1.1.4 Therapieoptionen der Arthrose	5
1.2 Histologie des Knorpels	7
1.3 Chirurgische Therapieansätze fokaler Knorpeldefekte	9
1.3.1 Arthroskopie mit Debridement und Gelenkspülung	9
1.3.2 Mikrofrakturierung, Bohrung nach Pridie, Abrasion	10
1.3.3 Mosaikplastik, OATS, Mega-OATS	11
1.3.4 Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT), Matrix induzierte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT)	11
1.4 Fragestellung	14
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Ablauf der Matrix induzierten Chondrozyten Transplantation (MACT): von der Patientenvorstellung bis zur Nachsorge	15
2.1.1 Indikationsstellung	15
2.1.2 Operationstechnik	17
2.1.3 Rehabilitation postoperativ	19
2.2 Patientenkollektiv	19
2.3 Datenerhebung für die Auswertung	21
2.3.1 Fragebogen	21
2.3.1.1 Zufriedenheit	22

2.3.1.2 Funktion	22
2.3.1.3 UCLA Activity Score.....	22
2.3.1.4 VAS (Visuelle Analog Skala)	23
2.3.1.5 IKDC (International Knee Defect Classification).....	24
2.3.2 MRT-Untersuchung	24
2.3.3 Röntgenuntersuchung.....	26
2.4 Statistische Methoden.....	27
3 ERGEBNISSE	29
3.1 Fragebogen	31
3.1.1 Zufriedenheit.....	31
3.1.2 Funktion	31
3.1.3 UCLA Activity Score.....	33
3.1.4 VAS.....	33
3.1.5 IKDC.....	35
3.2 Individuelle Kriterien.....	36
3.2.1 Geschlecht.....	36
3.2.2 Alter	37
3.2.3 Body Mass Index - BMI.....	41
3.2.4 Defektgröße.....	42
3.2.5 Ätiologie.....	44
3.2.6 Defektanzahl	45
3.2.7 Lokalisation.....	46
3.2.8 Umstellungsosteotomie.....	49
3.2.9 Pin-Fixierung	49
3.2.10 Voroperationen.....	50
3.2.11 Revisionsoperationen	51

3.2.12 Mikrofrakturierung als Revisionsoperation bei partieller Transplantatinsuffizienz.....	53
3.3 Magnetresonanztomographie.....	55
3.4 Röntgenologische Untersuchung auf präarthrotische Zeichen	60
4 DISKUSSION.....	62
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
4.2 Diskussion der postoperativen Nachsorge.....	63
4.3 Diskussion der klinischen Scores	64
4.3.1 ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000 (IKDC Subjektive knee Evaluation Form)	64
4.3.2 Visuelle Analog Scala.....	66
4.3.3 Zufriedenheit.....	66
4.3.4 UCLA Activity Score.....	67
4.3.5 Fazit zu den Ergebnissen der klinischen Scores	68
4.4 Diskussion der Auswertung des Knochenmarködems	69
4.5 Diskussion der Auswertung der präoperativ angefertigten Röntgenuntersuchung	73
4.6 Vergleich chirurgischer Interventionsmöglichkeiten bei fokalen Knorpelläsionen ...	75
5 ZUSAMMENFASSUNG	77
6 LITERATURVERZEICHNIS	79
7 TABELLARISCHER ANHANG	94
7.1 Anlage Einleitung	94
7.2 Anlage Material und Methoden.....	95
7.3 Anlage Ergebnisteil	102
7.4 Anlage Diskussion	104

8	PUBLIKATIONEN MIT DATEN DIESER ARBEIT.....	106
9	DANKSAGUNG	108

WICHTIG: „Er“, bzw. „der Patient“ wird der Vereinfachung wegen und ohne jede Wertung verallgemeinernd verwendet. Gemeint sind dabei sowohl männliche wie auch weibliche Patienten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.06.2018
Ort, Datum

Siegfried Valentin (Doktorand)

1 EINLEITUNG

1.1 Arthrose

1.1.1 Statistische Daten

Das Resultat unbehandelter Knorpeldefekte im Kniegelenk ist nicht endgültig vorhersehbar, in vielen Fällen kommt es jedoch zur Entstehung einer Arthrose (¹).

Die genaue Zahl der Patienten, die von dieser Erkrankung betroffen sind, ist schwierig zu ermitteln. Jedoch ist bekannt, dass die Mehrheit der über 55 Jährigen im Röntgenbefund arthrotisch veränderte Gelenke zeigt (²). Eine Studie bestätigte bereits 1988, dass die Arthrose die häufigste Gelenkerkrankung weltweit ist. Und auch 16 Jahre später, im Jahre 2004, kam eine Erhebung zu demselben Schluss (^{3,4}).

Damit die Diagnose „Arthrose“ gestellt werden kann, sind neben radiologisch sichtbaren Veränderungen verschiedene Kriterien von tragender Relevanz. Die genaue Definition, welche die Kriterien für die Diagnose einer Arthrose beschreibt, ist relativ weit gefasst und gibt in der Literatur Anlass zur Diskussion (⁵). In der Regel wird die Diagnose entweder durch für die Krankheit spezifische Veränderungen im Röntgenbild (s. auch Kap. 2.3.3) oder durch die symptomatische Klinik, die der betroffene Patient bietet, gestellt. Ausmaß der persönlichen Einschränkung im Alltag, Schmerzen und Einbußen in der Lebensqualität korrelieren jedoch nicht immer mit den radiologischen Zeichen einer manifesten Arthrose (^{6,7}).

Auch wenn sich die Zusammenschau statistischer Aussagen auf Grund einer schwer greifbaren Definition zum Teil als unübersichtlich erweist, sind im Folgenden einige Zahlen und Fakten aus unterschiedlichen Quellen aufgeführt, welche das Ausmaß und die Schwere dieser Erkrankung verdeutlichen sollen:

- 9% der Bevölkerung im Alter von 20 Jahren weisen in Deutschland eine Gonarthrose auf. Zwischen dem 70. und 74. Lebensjahr sind 90% von dieser Erkrankung betroffen (⁸).
- Das Lebenszeitrisiko, eine symptomatische Gonarthrose zu entwickeln, beträgt 44,7%. Mit vorangegangenen Trauma im Kniegelenk steigt das Risiko auf 56,8% (⁹).
- Der Arthrose nach Trauma zuvorkommend ist meist ein fokaler Knorpelschaden. So wird in einer weiteren Arbeit die Inzidenz von isolierten Knorpeldefekten innerhalb der Belastungszone nach Trauma oder Nekrose mit 63% beziffert (¹¹).

- Besonders bei jungen Patienten ist der Ursprung der Krankheitsgeschichte eine durch ein Trauma bedingte fokale Läsion des Gelenkknorpels. Das Risiko, in Folge solcher isolierter Knorpeldefekte bereits im jugendlichen Alter eine manifeste Arthrose zu entwickeln, ist bis zu dreifach erhöht (¹⁰).
- Insgesamt gesehen waren 13% aller Diagnosen, welche im Jahr 2011 zu einer vollstationären Aufnahme in eine Reha-Einrichtung führten, mit einer Arthrose in Hüft- oder Kniegelenk deklariert. Somit war dies mit einer Patientenzahl von 1,6 Millionen der häufigste Grund für eine stationäre Einweisung. Durchschnittlich lag das Alter der Patienten bei 68 Jahren. Dabei waren 33% zwischen 45 und 64 Jahre alt (¹²).
- Aber nicht nur Daten aus Deutschland liegen vor. In Amerika stieg die Zahl der Betroffenen innerhalb von 10 Jahren um 30%. 26,9 Millionen Leute waren im Jahr 2005 an Arthrose erkrankt (¹³).
- Aufgrund der demographischen Entwicklung hin zu einer alternden Gesellschaft wird sich die Prävalenz der Erkrankung weiter erhöhen (^{14, 15}).

Arthrose ist augenscheinlich eine Erkrankung des hohen Alters. Jedoch können auch in jungen Jahren bereits arthrotisch bedingte Umbauten in Gelenken entstehen. Diese sind dann vor allem durch vorangegangene traumatische Verletzungen der Gelenkstruktur bedingt. Betrachtet man die Zahlen im Gesamten, so kann durchaus der umgangssprachliche Begriff der „Volkskrankheit“ zutreffend sein. Was die Folgen daraus für das „Volk“ sind, wird im nächsten Punkt erörtert.

1.1.2 Folgen der Erkrankung

Patienten, deren Leben von einer schmerzhaften, chronischen Arthrose begleitet wird, sind deutlich in ihrer alltäglichen Aktivität und Vitalität eingeschränkt. In Italien wurde dies anhand einer Studie, welche die Lebensqualität mittels einer standardisierten Fragebogenform untersucht, im Jahr 2005 festgehalten. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe besonders in den Abschnitten „physical functioning“, „physical role“ und „pain“ (¹⁶). Neben persönlichen Schicksalen geht es gleichfalls um Belange, die die gesamte Bevölkerung betreffen. Aus wirtschaftlicher Sicht lassen sich zwei Subgruppen bezüglich der finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem bilden.

Die sich aus der Krankheit ergebenden, direkten Kosten entfallen auf Arztbesuche, Medikamente, Krankenhausaufenthalte, Operationen und Transportkosten (¹³). Indirekte Kosten in ökonomischer Sicht, wie Einbußen in der Leistungsfähigkeit, Fehltage am Arbeitsplatz, Frühberentung, Umschulung und ähnliche Sachverhalte fallen gleichfalls schwer zu Lasten der

Volkswirtschaft. Schätzungen zufolge belaufen sich die sozioökonomischen Kosten, die durch die Folgen der Arthrose entstehen, in Amerika auf 60 Milliarden Euro pro Jahr ⁽⁴⁾. Eine andere Studie schätzt die Folgekosten in westlichen Staaten auf 1–2,5% des Bruttoinlandproduktes (BIP) ⁽¹⁷⁾. Dies entspricht bei einem BIP (2013) von 2.737,60 Milliarden Euro einem Wert von rund 27 Milliarden Euro hierzulande ⁽¹⁶⁴⁾. Laut GBE (Gesundheitsberichterstattung) waren es im Jahr 2002 rund 7 Milliarden Euro in Deutschland, die als direkte Kosten für die Behandlung der Arthrose aufgebracht wurden. Ausgenommen wurden bei dieser Summe indirekte Kosten, welche durch „Arbeitsunfähigkeitstage, Frühberentungen und Rehabilitationsmaßnahmen“ entstehen. Das Kniegelenk war dabei das am meisten betroffene Gelenk ⁽¹⁸⁾. Generell steht bei der Arthrose die Erkrankungsschwere in direkter Korrelation mit den dafür aufgewandten Kosten. Laut einer kanadischen Studie aus dem Jahre 2002, belaufen sich die Ausgaben, u.a. durch Verdienstausschlag, im Schnitt auf 12.200 Canadian\$/Patient/Jahr ⁽¹⁹⁾. In gleichem Zusammenhang wird jedoch auch erwähnt, dass es schwierig ist, die Kosten derart abzuschätzen ⁽¹³⁾.

Diese Zahlen heben die immensen volkswirtschaftlichen Kosten für die Behandlung der chronisch progredient verlaufenden Erkrankung hervor. Es liegt auf der Hand, dass diese umso höher ausfallen, je jünger die Patienten bei Erkrankungsbeginn sind. Welche Einflussgrößen zur Entwicklung einer Arthrose beitragen, wird im nächsten Abschnitt besprochen.

1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Arthrose

Folgende Faktoren erhöhen, der heutigen Studienlage folgend, die Wahrscheinlichkeit, eine Arthrose zu entwickeln.

Endogen bedingt:

- Alter: je älter die Patienten werden, desto häufiger tritt eine Arthrose auf ⁽⁷⁾ (Graph 1, tabellarischer Anhang).
- Geschlecht: ab dem Alter von 50 Jahren sind mehr Frauen als Männer von einer Arthrose betroffen. Dies ist auch mit der herabgesetzten Östrogenzirkulation nach der Menopause in Verbindung zu setzen ⁽²⁰⁾ (Graph 1, tab. Anhang).
- Genetik: es scheint Gene zu geben, die für die Entwicklung einer Arthrose prädispositionieren, deren Vorhandensein jedoch nicht zwangsläufig zur Ausprägung einer solchen führt. Das Kniegelenk scheint seltener für vererbte Defekte auf genetischer Ebene anfällig zu sein ⁽²¹⁾.
- Fehlstellungen (angeboren): Varus-, bzw. Valgusfehlstellungen bedingen laut einer

18-monatigen Follow-up-Studie eine mediale oder laterale Gelenkspaltverschmälerung mitsamt eines vier- bis fünffach stärkeren Voranschreitens der Arthrose im Kniegelenk ⁽²²⁾.

Exogen bedingt:

- Fehlstellungen (erworben): Nach Behandlung einer Femurfraktur kann es durch Auftreten von Fehlstellungen zu frühzeitiger Arthrose kommen ⁽⁸¹⁾.
- BMI: 2/3 der adipösen Bevölkerung entwickeln eine Gonarthrose ⁽²³⁾, wobei bereits ein BMI > 26 als Prädiktor für die Entstehung einer Hüft-, bzw. Kniearthrose steht ⁽²⁴⁾. Gewichtsreduktion erniedrigt die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer radiologisch sichtbaren Progredienz der Erkrankung kommt ⁽²⁵⁾.
- Rauchen: Das Risiko einen Knorpelschwund zu erleiden, ist im femurotibialen Gelenkspalt um das 2,3-fache, im femuropatellaren Gelenkspalt um das 2,5-fache im Vergleich zur nichtrauchenden Kontrollgruppe erhöht ⁽²⁶⁾.
- Sportliche Betätigung: Hierbei wird zwischen intensiver und moderater Belastung unterschieden. Bewegung im Gelenk kann förderlich oder schädigend sein; abhängig von der Aktivität und der Verletzlichkeit des Gewebes ⁽⁷⁾.
- Muskelstärke (M. quadriceps femoris): Die Stärkung des Musculus vastus medialis als Teil des Quadriceps femoris führt laut einer Studie zu Verringerung von Schmerzen und struktureller Verbesserung (Reduktion des Knorpelschwundes) im Kniegelenk ⁽²⁷⁾.
- Vorangegangene Traumata, Verletzungen am Kniegelenk: bereits fokale Defekte erniedrigen die Lebensqualität, führen zu gleichem Schmerzempfinden und gleicher Bewegungseinschränkung wie eine manifeste Osteoarthrose ⁽²⁸⁾.

Im Vergleich mit anderen Gelenken zeigt sich, dass das Kniegelenk durch die meisten Risikofaktoren gefährdet ist ⁽²⁹⁾ und – wie aus dieser Erkenntnis zu erwarten – das am häufigsten von einer Arthrose betroffene ⁽³⁰⁾. Dies ist unter anderem evolutionär, durch die aufrechte Haltung, den Stand auf zwei Beinen und die damit verbundene erhöhte Belastung des Gelenks zu erklären ⁽³¹⁾; zum anderen durch eine besondere Anfälligkeit bestimmter Gelenke ⁽³²⁾. Zytokine als Mediatoren einer Entzündung, wie sie bei Verletzungen jeglichen Gewebes vermehrt ausgeschüttet werden, haben auf das Kniegelenk eine andere Wirkung als auf das Sprunggelenk. Der Knorpel im Sprunggelenk scheint wesentlich adäquater auf Entzündungsreize zu reagieren als die Knorpelstrukturen im Kniegelenk ⁽³²⁾. Ana- und katabole Faktoren als Bestandteil des Gelenkmilieus und deren Auswirkung auf selbiges, rückt auch zunehmend bei der im Hauptteil besprochenen Matrix gestützten Autologen Chondrozyten Transplanta-

tion, in den Focus des Interesses (^{33, 34}). In dieser Arbeit wird auf diesen Forschungsschwerpunkt nicht weiter eingegangen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass einige Risikofaktoren beeinflussbar sind, andere hingegen nicht. Auch für eine erfolgreiche Behandlung fokaler Knorpeldefekte mit der in dieser Arbeit diskutierten MACT spielen einige der oben genannten Faktoren eine wichtige Rolle. Welche dies sind und wie sie langfristig über therapeutischen Erfolg oder Misserfolg entscheiden können, ist in Abschnitt 3 (Ergebnisse) ausgeführt.

1.1.4 Therapieoptionen der Arthrose

Generell gilt, dass der Therapieansatz der Arthrose nur ein symptomatischer ist, und nie ein kurativer (s. Tabelle 1). Die Progredienz der Arthrose ist nicht aufzuhalten, bestenfalls zu verzögern. Als Möglichkeiten der Therapie stehen grundsätzlich 3 Säulen zur Verfügung.

- Pharmakologisch: Medikamente (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündung, z.B. NSAR, Cortison und dessen Derivate)
- Nicht-Pharmakologisch: Krankengymnastik, physikalische Anwendungen, Anpassung des Lebensstils
- Chirurgisch: Arthroskopie, Debridement, Totalendoprothese

Tabelle 1: Auflistung zu Therapiezielen der Arthrose (¹⁶⁵)

1. Schmerzlinderung
2. Verbesserung der Lebensqualität
3. Verbesserung der Beweglichkeit
4. Verbesserung der Gehleistung
5. Verzögerung des Fortschreitens der Arthrose

Nichtpharmakologisch kann eine Symptombesserung in gewissem Maße sowohl durch konventionelle Physiotherapie als auch, wie in neueren Studien gezeigt, durch Alternativ- und Komplementärmedizin erreicht werden (³⁵). Glucosamine und auch Chondroitin (³⁶) sind als Nahrungsergänzungsmittel bereits in manchen Studien positiv gegenüber der alleinigen Verabreichung eines Placebos getestet worden. Die Patienten betonten eine symptomatische Besserung (^{37, 38}). Es gibt noch andere alternative Herangehensweisen zur symptomatischen Behandlung der Arthrose, auf welche hier jedoch nicht genauer eingegangen wird.

Im Anhang ist eine Zusammenschau der konservativen, nicht-medikamentösen Therapieoptionen aufgeführt (s. tab. Anhang, zu 1.1.4). Krankengymnastik und Elektrostimulation führen

dabei zu einer Linderung von Schmerzen und Besserung der Funktion. Eine Empfehlung der EULAR (European League Against Rheumatism) zielt des Weiteren u.a. mittels Erhebung eines biopsychosozialen Befundes darauf ab, die Krankheitsbehandlung individuell auf den jeweiligen Patienten abzustimmen ⁽³⁹⁾. Auch Selbsthilfegruppen sind Teil des nicht-pharmakologischen Therapieregimens. In diesen Workshops werden beispielsweise Themen wie der Nutzen von sportlicher Betätigung oder der Umgang mit Schmerz und Erschöpfung behandelt ^(40, 41, 42). Eine große Reihe randomisierter Studien weist den Nutzen dieser symptomatischen Behandlung nach ^(43–51).

Die pharmakologische Therapie umfasst die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in systemischer Form, wie auch lokal appliziert (z.B. Capsaicin Creme). Paracetamol, streng genommen kein nichtsteroidales Antirheumatikum, war lange als first line Produkt bei der pharmakologischen Therapie zu nennen ^(52, 53). Grund dafür war die Tatsache, dass Paracetamol im Vergleich zu NSARs wie Ibuprofen oder Diclofenac das günstigere Nutzen (Schmerzreduktion) – Nebenwirkungsprofil (Hepatotoxizität bei hoher Dosierung) hat, besonders bei täglicher Einnahme ^(54, 55). Es zeigte sich jedoch, dass Patienten - in ihrem subjektiven Empfinden - nach Einnahme von NSARs oder COX-2 Hemmern weniger Schmerzen haben und zufriedener sind als nach Einnahme von Paracetamol ^(56, 57). Dies wurde nun auch in einer großen Metaanalyse bestätigt, nach welcher Paracetamol keine Wirksamkeit bei der Behandlung einer Osteoarthritis des Kniegelenks habe ⁽¹⁷³⁾. Die Forscher sprechen sich für Diclofenac als wirksamstes NSAR aus, bekräftigen jedoch, die Einnahme auf Grund der Nebenwirkungen nur auf eine kurze Zeit zu beschränken.

Des Weiteren spielen intraartikuläre Injektionen mit Kortikoiden und in schweren Fällen auch Opioide eine wichtige Rolle. Die Studienlage bezüglich des Nutzens dieser Therapie ist unbefriedigend ^(58, 59, 60). Insgesamt ist die intraartikuläre Injektion in erster Linie als Intervention für den Zustand akuter Schmerzen angezeigt und sollte nicht öfter als viermal jährlich erfolgen ⁽⁶¹⁾. Generell werden in der Literatur jedoch die aktuellen Richtlinien zur Behandlung der Arthrose immer wieder kontrovers diskutiert ^(62, 63). Die weitreichenden und schwerwiegenden Nebenwirkungen der genannten Pharmaka sind schon seit langem bekannt. Diese treten besonders bei chronischen Erkrankungen wie der Arthrose und daraus resultierender langandauernder Verabreichung der NSARs gehäuft auf ^(64, 65, 66). Daher sollte der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika nur nach grundlegender Evaluation gastrointestinaler, hepatischer, nephrologischer oder kardiologischer Begleiterkrankung erfolgen ⁽⁶⁷⁾.

Chirurgische Interventionen sind bei schweren, therapieresistenten Fällen indiziert. Durch eine Gelenkspiegelung kann zum einen weitere diagnostische Erkenntnis über das Ausmaß der arthrotisch veränderten Gelenkfläche gewonnen werden, zum anderen kann durch geziel-

tes Debridement eine kurzfristige Schmerzreduktion erzielt werden. Studien sind sich jedoch über den Nutzen dieses Vorgehens uneins (^{68, 69}).

Aufhalten lässt sich die Progredienz der arthrotischen Veränderungen durch all die oben abgehandelten Möglichkeiten nicht (^{4, 30}).

Der einzig kurative Therapieansatz, der zu Schmerzfremheit führen kann, besteht in der Implantation einer Endoprothese (^{70, 71, 72}). Es verbessert sich dadurch zwar signifikant die Lebensqualität, jedoch steigen auch die so genannten „lifetime costs“ von 37.100 \$ (ohne Totalendoprothese (TEP)) auf 57.900 \$ (mit TEP) (⁷³). Eine TEP (mit anschließender Rehabilitation) kostete 2007 in den USA 20.700 US\$, 24.500 US\$ für eine Revisionsoperation und in etwa 12.600 US\$ Aufschlag, wenn zusätzlich perioperative Komplikationen auftraten (⁷³). Auch wenn sich diese Therapie in den letzten Jahren zu einer erfolgreichen und zuverlässigen Behandlungsmethode entwickelt hat, so stellt die begrenzte Haltbarkeit der Prothese von etwa 15 Jahren besonders bei jüngeren Patienten ein weiteres Problem dar. Reimplantationen in der Folge belasten den Patienten und führen wiederum zu weiteren Kosten für das Gesundheitssystem (¹⁰).

Eine adäquate Behandlung der Arthrose ist somit bis heute nicht bekannt und die Implantation einer Totalendoprothese sollte ultima ratio bleiben. Bereits 1961 fasste J.H. Kellgren das Problem in einem Satz zusammen: “New knowledge of osteoarthritis must be gained if the later years of our lengthening lives are not to be plagued by increasing pain and disability” (⁷⁴). Somit bleibt als beste Therapie die Prophylaxe.

Damit Gonarthrosen, welche auf dem Boden fokaler Knorpeldefekte entstehen, verhindert werden, sollten Vorgehensweisen zur Sanierung dieser Defektareale entwickelt werden. Körper eigene Selbstheilung umschriebener Defektzonen im Knorpelgewebe ist auf Grund schlechter Durchblutung des Gewebes nur sehr begrenzt möglich (⁷⁵).

Bevor im Folgenden bereits klinisch erprobte Methoden zur Deckung fokaler Knorpelläsionen inklusive aktueller Studienlage vorgestellt werden, soll nochmal in Kürze auf den histologischen Aufbau des Knorpels eingegangen werden. Da die Ergebnisauswertung jedoch histologische Daten nicht umfasst, wird dieses Thema nur oberflächlich angesprochen.

1.2 Histologie des Knorpels

Überblicksmäßig lassen sich die Knorpelzellen des menschlichen Körpers in drei große Gruppen unterteilen: Elastischer Knorpel, Faserknorpel und Hyaliner Knorpel. Letzterer zeichnet sich durch eine friktionsarme Oberfläche, hohe Druckbelastbarkeit und relative Verschleißbeständigkeit bei normaler Belastung aus und wird daher auch als Gelenkknorpel be-

zeichnet. Diese Unterform besitzt weder Innervation noch Blutgefäße oder einen Lymphabfluss (^{76, 77}).

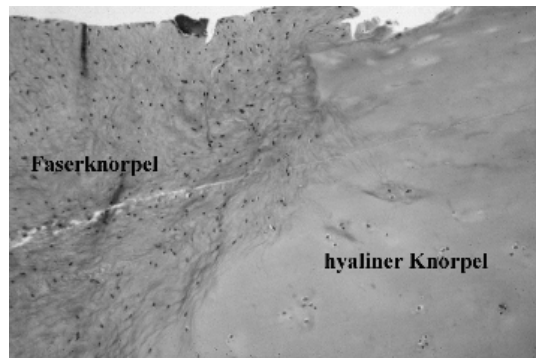


Bild 1: Faserknorpel und hyaliner Knorpel, HE-Färbung (¹⁶⁷)

Nährstoffe erhalten die Chondrozyten, welche nur 1–5% des Gelenkknorpelkonstrukts ausmachen, ausschließlich mittels Diffusion durch ihre Matrix. Störungen im intra- bzw. extrazellulären Milieu, welche eine reibungslose Diffusion beeinträchtigen, führen somit schnell zur Limitierung der Nährstoffzufuhr für die Knorpelzellen. Solche Abweichungen vom physiologischen pH-Wert können beispielsweise durch chronische Reizzustände, wie sie bei der Arthrose auftreten, hervorgerufen werden (^{77, 78, 79}).

Eine wesentliche Charakteristik der Erkrankung ist der Verlust der Knorpelschicht, die die miteinander artikulierenden Knochen wie eine Art Pufferzone umgibt.

Mit 65–80% hat Wasser den größten Anteil an der Gelenkknorpelschicht. Dadurch wird vor allem die vorübergehende Deformation des Knorpels ermöglicht, welche in ihrem Ausmaß von variierender Kraft- bzw. Gewichtsbelastung abhängt. Hauptbestandteil und essentielles Merkmal ist jedoch die spezielle Matrix, welche unter anderem aus Kollagen vom Typ II (10–20%) und Aggrecan (10–20%, mitsamt anderer Proteoglykane wie Decorin) besteht und von den Chondrozyten gebildet wird (⁷⁶). Ein komplexes Wechselspiel von Enzymen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren sorgt für den ständigen Auf- und Abbau dieses Gewebes. Aggrecan ist als Makromolekül aus kleinen, hochgradig negativ geladenen Glykosaminglykanen aufgebaut. Diese werden durch das Kollagen II in eine enge Bindung und gegenseitige elektrostatische Wechselwirkung gezwungen. Besonders die Elektrostatische Repulsion der Aggrecanschicht sorgt für die ausgeprägte komprimierbare Steifheit des Knorpels. Zu Beginn der Arthrose wird zwar vermehrt Aggrecan gebildet, fällt jedoch aus der Knorpelmatrix aus. Die dadurch an der Oberfläche verstärkt präsentierte negative Ladung führt zu einer vermehrten Wassereinlagerung durch elektromagnetische Anziehung der Wassermoleküle. Es kommt zur Schwellung des Gewebes und zur progressiven Auflösung der fest verwobenen Matrixstruktur (⁸⁰). Verstärkt wird dieser Effekt durch Traumata und sonstige Verletzungen des Gewebes (⁸⁰). Dabei ist zu beachten, dass bei der operativen Versorgung eines traumatischen Gesche-

hens Fehlstellung vermieden werden sollten, da diese wiederum zu frühzeitiger Arthrose führen⁽⁸¹⁾.

Um die Arthrose als drohendes Endergebnis unbehandelter, fokaler Knorpelschäden zu verhindern, wird nun auf die Behandlungsmöglichkeiten fokaler Knorpeldefekte, insbesondere der MACT als Hauptthema dieser Arbeit, eingegangen.

1.3 Chirurgische Therapieansätze fokaler Knorpeldefekte

Es sollen im Folgenden bereits bekannte Therapiemöglichkeiten fokal begrenzter Knorpeldefekte angesprochen werden. Generell gilt, dass auch hier ein Repertoire aus konservativ medikamentösen und nicht-medikamentösen Möglichkeiten chirurgischen Optionen gegenübersteht. Die konservativen Maßnahmen entsprechen in Ihrer Ausführung den unter 1.1.4 genannten. Bei den operativen Maßnahmen lassen sich mehrere Untergruppen bilden.

Zum einen gibt es, neben dem arthroskopisch durchgeführten Debridement des geschädigten Knorpels, subchondrale Stimulationsverfahren, bei welchen durch unterschiedliche Vorgehensweisen der Knorpeldefekt meist durch körpereigenes Ersatzgewebe gedeckt wird. Dieses wird sowohl bei der Bohrung nach Pridie als auch bei der Mikrofrakturierung aus dem spongiösen Raum gewonnen und wandert direkt von dort in die Defektzone ein. Zum anderen gibt es Knorpeltransplantationsverfahren. Bei den Allograft Techniken (Mosaikplastik, OATS, u. a.) werden patienteneigene Knochen-Knorpelzylinder von einer wenig belasteten Gelenkstelle auf eine Defektzone, die im lasttragenden Bereich des Gelenks liegt, transplantiert. Die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT) und deren Weiterentwicklung, die Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT), nutzen moderne in vitro Labormethoden, um kleine patienteneigene Knorpelstanzen zu großen Flächen zu züchten und diese dann auf den Läsionsort aufzubringen. Diese Operationsform steht im Fokus dieser Arbeit.

1.3.1 Arthroskopie mit Debridement und Gelenkspülung

In einer arthroskopisch durchgeführten Sitzung wird das geschädigte Gelenk des Patienten gespült. Dabei werden rein mechanisch Entzündungsmediatoren und freie Gelenkkörper entfernt; es kommt zur kurzzeitigen Besserung des Befindens. Diese Methode kann keinesfalls als kurativ, sondern als palliativ angesehen werden⁽⁸²⁾.

1.3.2 Mikrofrakturierung, Bohrung nach Pridie, Abrasion

Erstbeschreiber der Mikrofrakturierung waren im Jahr 1997 Richard Steadman et al. (^{83, 84}). Die Idee hinter dieser Therapie war, mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark mittels Anbohrung in dem Defektareal anzusiedeln. Zuerst wurde der Defekt freigelegt, ein Debridement durchgeführt und schließlich die freie subchondrale Knochenlamelle penetriert. Dazu wurden u.a. dünne Marknägeln („square nails“) 3-4 mm tief in 3-4 mm Entfernung zueinander in das Defektareal geschlagen und wieder herausgezogen. Die aus dem Defekt austretende Blutung enthielt multipotente Stammzellen, Thrombozyten und Wachstumsfaktoren. Nachdem sich aus der Wunde ein fibrinöser Klot (ein sogenannter „Superclot“) gebildet hatte, sollte aus den Mesenchymzellen Knorpelersatzgewebe entstehen. Leider bildeten die dedifferenzierten Zellen kein Kollagen Typ II, welches bekanntlich ein essentieller Bestandteil des hyalinen Knorpels ist, sondern vielmehr Kollagen Typ I, das typisch ist für den, in diesem Fall, minderwertigeren Faserknorpel. Diese Art von Knorpel ist auf Grund seiner molekularen Struktur nicht in der Lage, Belastungen in gleicher Art und Weise stand zu halten wie hyaline Knorpelsubstanz.

Dieser Umstand führte dazu, dass die Studienlage dem Verfahren der Mikrofrakturierung zwar kurzzeitig gute Erfolge hinsichtlich der Füllung kleiner Defekte zuschrieb. Bei langfristiger Betrachtung, meist beginnend ab dem zweiten Jahr post op, führte das minderwertige Ersatzgewebe jedoch wieder zur Verschlechterung des Gelenkzustandes (⁸⁵). Zusammenfassend ist zu sagen, dass man dieses Verfahren Patienten anraten kann, die einen kleinen (< 4 cm²) Defekt aufweisen und wenig sportlich aktiv sind. Werden größere Defekte mit einer Mikrofrakturierung behandelt, sind die Ergebnisse tendenziell schlechter (^{75, 86}). Finanziell gesehen ist diese Therapieform gutzuheißen, da es kostengünstig während eines arthroskopischen Eingriffes stattfindend einige Jahre Symptomverbesserung bewirken kann (⁸⁷).

Eine Abwandlung dieses Verfahrens nutzten u.a. Behrens et al. mit der „PLUS“ Mikrofrakturierung, auch AMIC (Autologous matrix-induced-chondrogenesis) genannt. Dabei wird zuerst an dem Defekt eine Mikrofrakturierung, wie oben besprochen, durchgeführt und diese im Anschluss mit einer Kollagen I/III Membran mittels biologischen Klebers abgedeckt. Obgleich es bei dieser Methode zur Differenzierung von Chondrozyten und der Einlagerung von Proteoglykanen kommt (⁸⁸), belegten Studien, dass einige klinische Scores (ICRS Score /s.u.) bis zum zweiten Jahr zu-, dann jedoch im Verlauf wieder abnahmen (^{89, 90}).

Eine der Mikrofrakturierung ähnliche Vorgehensweise verfolgt die Bohrung nach Pridie. Dabei wird der Markraum durch Anbohrung der subchondralen Platte eröffnet. Diese Methode weist ähnliche Ergebnisse wie die Mikrofrakturierung auf. Kurzfristige Schmerzverringern

und Beweglichkeitssteigerung stehen minderwertigem Knorpelersatz und langfristiger Degeneration des Knorpelersatzgewebes gegenüber (¹⁰).

Die Abrasionstechnik nach Johnson et al. führte zu schlechteren Ergebnissen als die alleinige Behandlung der Schmerzen mittels Debridement des Kniegelenks (⁹¹). Es wird dabei der Spongiosaraum nicht eröffnet, sondern die subchondrale Platte nur mit Hilfe eines Shavers geglättet. Johnson selbst sieht die Methode auch als palliativ, nicht als kurativ an (¹⁰).

1.3.3 Mosaikplastik, OATS, Mega-OATS

Bei diesen chirurgischen Techniken wird jeweils autologes Knorpelgewebe aus einer wenig belasteten Gelenkregion ausgestanzt und nach Präparieren der Defektzone mittels Press-Fit-Technik in den Knorpeldefekt eingepasst. Dies ist nur geeignet für kleinere Defekte und ab einer Defektgröße von über 3 cm² meist selbstlimitierend. Dieser Überzeugung ist laut einer deutschlandweiten Umfrage unter Unfallchirurgen und Orthopäden die Mehrheit der Befragten (⁹²). Meistens ist der Durchmesser der Läsionen kleiner als 1 cm². Wird ein einziger Zylinder verpflanzt, heißt das Verfahren OATS (Osteochondral Autograft Transfer System). Bei Übertragung mehrerer Zylinder spricht man von Mosaikplastik. Mega-OATS umschreibt die Behandlung eines großen Defekts (etwa 6 cm²) (⁹³).

1.3.4 Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT), Matrix induzierte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT)

Dieser Abschnitt stellt nun das Operationsverfahren vor, welches in dieser Arbeit im Vordergrund steht. Es soll ein kurzer Überblick über die Geschichte, die Vorgehensweise und Entwicklung der Autologen Chondrozyten Transplantation bis hin zur Matrix gestützten Autologen Chondrozyten Transplantation gegeben werden.

ACT

In einer 2008 veröffentlichten Arbeit wird die erste Autologe Chondrozyten Transplantation auf das Jahr 1987 datiert (¹⁰⁰). Damals trug das Verfahren den allgemeinen Namen cartilage tissue engineering. Bereits die ersten Publikationen zu diesem Verfahren zeigten 1994 bei 14 von 16 Patienten gute bis exzellente Ergebnisse, wobei das Kollektiv mit 16 Patienten als relativ klein anzusehen war (⁸²). Zum Verfahren ist folgendes zu erwähnen.

Das Defektareal liegt im lasttragenden Bereich des Kniegelenks, wohingegen sich das Spendeareal in einem nicht-lasttragenden befindet. Im Abstand von etwa drei Wochen werden

zwei Operationen am geschädigten Kniegelenk durchgeführt. In dem ersten operativen Eingriff wird arthroskopisch der Knorpeldefekt aufgesucht, das Defektausmaß eingeschätzt und intraoperativ etwaige Therapieoptionen gegeneinander abgewogen (Mikrofrakturierung als Alternative). Zusätzlich können zeitgleich ergänzende Eingriffe (Shaving, Gelenkkörperentfernung) stattfinden. Entscheidet man sich für eine autologe Chondrozyten Transplantation erfolgt die Entnahme eines oder mehrerer Knorpelzylinder. Das entnommene Knorpelpräparat wird laborchemisch aufbereitet. Die Chondrozyten werden dabei aus dem osteochondralen Gewebe ausgelöst, angezüchtet und vermehrt. In einem zweiten operativen Eingriff wird das Gelenk eröffnet. Die aufbereitete Zellsuspension wird unter den Knorpeldefekt injiziert, wobei bei der ACT der ersten Generation das Aussickern der Injektionslösung durch Annähen eines Periostlappens verhindert wird.

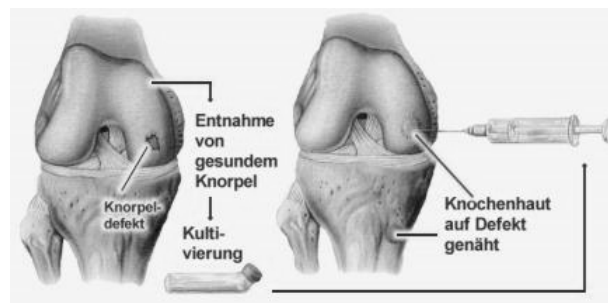


Bild 2: Darstellung einer klassischen ACT (¹⁶⁸)

Studien zeigten, dass die Entwicklung eines druckstabilen und doch verformbaren hyalinhaltigen Knorpels einige Zeit in Anspruch nimmt. In Tierversuchen wurde ein gewisser Reifungsprozess des Knorpels festgestellt, der durch Proliferation, Transition und Remodelling gekennzeichnet ist. Die vollständige Reifung kann bis zu 3 Jahre in Anspruch nehmen. Das Gewebe toleriert jedoch bereits nach 9 bis 18 Monaten zirkuläre Sportarten („high-level pivoting activities“), wie Radfahren oder schwimmen (⁸²).

Histologisch betrachtet konnten laut einer internationalen Studie in der Hälfte der postoperativ erhobenen Biopsien hyaline Knorpelzellen gesichert werden (¹⁰¹). Dies jedoch galt nur für die Erhebung ein Jahr nach der Operation. Bereits im zweiten Jahr war in der Mehrzahl der Biopsien Faserknorpel, und nicht wie erhofft hyaliner Knorpel, zu finden.

MACT

Die erste Generation der ACT verwendete einen vorhandenen Periostlappen, mit welchem das Defektareal übernäht und daraufhin die Zellsuspension injiziert wurde. Behrens et al. modifizierten diese Methode der ACT. Der Periostlappen wurde bei der ACT der zweiten Generation durch eine Kollagenmembran (Collagen I/III) ersetzt, in welcher die Chondrozyten ein-

gebettet wurden (^{172, 102, 10}). Seit 2000 wird die dritte Generation der ACT, die Matrix induzierte (oder gestützte) Autologe Chondrozyten Transplantation, angewandt (¹⁰³). Diese Methode entstand als Weiterentwicklung der ACT auf der Suche nach optimalen Biomaterialien als Trägersubstanz für autolog gewonnenen Knorpel. Größtes Problem bei oben beschriebenen Verfahren war, die Dedifferenzierung der Chondrozyten zu verhindern und frühzeitige Synthese extrazellulärer Matrix zu fördern. Abhängig vom verwendeten Matrixgewebe entsteht eine Interaktion zwischen Chondrozyten und Matrix. Eine Zusammenschau der am häufigsten verwendeten Industrieprodukte bietet Tabelle 2 (zusammengestellt anhand einer Veröffentlichung von S. Marlovits in *universimed* (¹⁰⁴)):

Tabelle 2: Übersicht über verwendete Industrieprodukte bei einer MACT

1.	Kollagenmembran bestehend aus Kollagen Typ I und Typ III (MACI®, Verigen, Le- verkusen, Deutschland)
2.	Vlies aus Hyaluronsäure (Hyalograft®, FAB, Abano Terme, Italien)
3.	Kollagengel aus Kollagen Typ I (Ca-ReS®, ArsArthro, Krems, Österreich)
4.	Biphasische, kollagenbasierte Matrix (Novocart 3D® , TETEC® AG , Braun/Aesculap, Reutlingen, Deutschland)

Laut einem Vergleich dieser Produkte ist die biphasische, kollagenbasierte Matrix, wie sie von der Firma TETEC® AG produziert und im Klinikum Großhadern als Trägersubstanz verwendet wird, eine Substanz, welche einen hohen Differenzierungsgrad (Verhältnis von Col2/Col1) der Chondrozyten und zugleich einen niedrigen IL-1 β Spiegel aufweist (¹⁰⁵).

Die Verwendung einer Matrix bietet bessere Einpassungs- und Fixierungsmöglichkeiten im Defektareal durch mechanische Stabilität – im Vergleich zu flüssigen/gelartigen Substanzen.

„Die dabei verwendeten Substanzen müssen biokompatibel sein, möglichst wenig immunogen wirken, dürfen keine Entzündungs- und Abstoßungsreaktionen hervorrufen und müssen den implantierten Zellen ein Einwachsen in ihre Strukturen ermöglichen“ (¹⁰⁴). Zur Abdeckung des Defekts ist kein Periostlappen, bzw. keine Periostfixierung notwendig. Vielmehr wird das Transplantat vor Einbringung in das geschädigte Areal passend geschnitten und durch Annähen an den Rändern, bzw. durch Fixierung mittels eines Pins in das umgebende Gewebe eingepasst. Die dabei verwendete Biphasische Kollagen-Matrix bot den Chondrozyten eine Umgebung, in der eine gleichmäßigen Verteilung und eine bessere Zelladhäsion möglich waren. Für die weitere histologische Ausführung wird auf den Abschnitt 1.2 und andere Publikationen (¹⁰) verwiesen.

1.4 Fragestellung

In dieser Arbeit werden die klinischen Ergebnisse von Patienten ausgewertet, welche eine Matrix induzierte Autologe Chondrozyten Transplantation der 3. Generation erhalten haben und daraufhin mindestens ein 2-Jahres-follow-up aufweisen konnten. Betrachtet wurden die Daten bis zu 5 Jahre postoperativ. Es sollten zum einen klinische Scores im Verlauf betrachtet werden, um die postoperative Entwicklung subjektiver Beschwerden, Einschränkungen im Alltag und bei körperlicher Betätigung darstellen zu können. Mit Hilfe international anerkannter Skalen wie dem IKDC (International Knee Defekt Classification), verschiedener VAS (Visuelle Analog Skala) und dem UCLA Activity Score (University of California, Los Angeles Activity Score) sollte der klinische Zustand dargestellt und insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

Wie verläuft der postoperative Prozess bis zu fünf Jahre nach Operation? Lässt sich auch nach fünf Jahren ein signifikant besseres Ergebnis darstellen? Welche individuellen Variablen können den Therapieerfolg maßgeblich beeinflussen und für welche Personengruppen ist die MACT am besten geeignet? Profitieren Patienten von Revisionseingriffen, insbesondere durch die Mikrofrakturierung nach partieller Transplantatinsuffizienz?

Im Weiteren wurden diese subjektiven Ergebnisse der Fragebögen mit objektiven, bildmorphologischen Befunden auf eine Korrelation hin überprüft. Magnetresonanztomographische Darstellungen des operierten Defektareals im Verlauf wurden ausgewertet, um objektive Anhaltspunkte für die Entwicklung des Transplantats zu erhalten. Insbesondere stand die postoperative Entwicklung eines subchondralen Knochenmarködems im Fokus. Ebenso sollten Röntgenbilder präoperativ zur Auswertung präarthrotischer Veränderungen vor Intervention herangezogen werden. Dies wurde durchgeführt, um insbesondere folgende Fragestellungen zu bearbeiten:

Korrelieren Größe und Verlauf eines subchondralen Knochenmarködems mit dem IKDC-Ergebnis der Patienten? Beeinflussen präoperativ vorgefundene präarthrotische Veränderungen der Gelenkstruktur den Therapieerfolg, gemessen anhand des IKDC-Scores?

Die Annahme war, dass präarthrotisch nachgewiesene Gelenkveränderungen ebenso wie postoperativ aufgetretene Ödeme den Therapieverlauf negativ beeinflussen. Je größer das subchondrale Ödem bzw. je ausgeprägter die präarthrotische Veränderung, desto schlechter ist das klinische Ergebnis, war eine These, die überprüft werden sollte.

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Studie, im Gesamtbild weitere Erkenntnisse hervorzuheben, ob und inwiefern die MACT als Behandlungsform fokaler Knorpeldefekte geeignet ist.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ablauf der Matrix gestützten Autologen Chondrozyten Transplantation (MACT): von der Patientenvorstellung bis zur Nachsorge

2.1.1 Indikationsstellung

Damit die Indikation zu einer Matrix gestützten autologen Knorpeltransplantation gestellt werden konnte, musste nach Anamnese und körperlicher Untersuchung, eine Arthroskopie des Kniegelenks durchgeführt werden. Diese Untersuchungsmethode gilt als Goldstandard. Die alleinige nicht-invasive Diagnostik mittels MRT-Bildgebung zeigte sich derzeit noch nicht dahingehend ausgereift, Knorpeldefekte richtig klassifizieren zu können. Denn es war von entscheidender Wichtigkeit, die genaue Lokalisation, die Tiefe und Größe des Defekts zu bestimmen, des Weiteren die Beschaffenheit des umgebenden Knorpels und den Zustand des Kniegelenks im Gesamtbild zu erfassen. Auch musste für jede MACT sichergestellt werden, dass der Bandapparat im Kniegelenk stabil und der Meniskus intakt war.

Tabelle 3: Klassifikation nach Outerbridge/ICRS Grad (¹⁶⁹)

Outerbridge	ICRS Grad	ICRS Beschreibung
	0	keine erkennbaren Defekte
1 (Bild 3, A)	1a	intakte Oberfläche, Fibrillationen und/oder leichte Erweichung
	1b	zusätzlich oberflächliche Risse / Fissuren
2 (Bild 3, B)	2	Läsionstiefe <50% der Knorpeldicke (abnormaler Knorpel)
	3a	>50% Tiefe der Knorpeldicke, nicht bis zur kalzifizierenden Schicht (schwer abnormaler Knorpel)
3 (Bild 3, C)	3b	>50% Tiefe der Knorpeldicke, bis zur kalzifizierenden Schicht
	3c	>50% Tiefe der Knorpeldicke, bis zur subchondralen Platte
	3d	>50% Tiefe der Knorpeldicke, mit Blasenbildung
4 (Bild 3, D)	4a/b	vollständige Knorpelläsion mit Durchbruch der subchondralen Platte

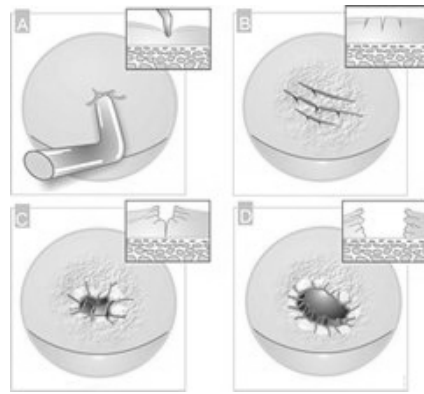


Bild 3: Zeichnerische Darstellung der Klassifikation nach Outerbridge (¹⁷⁰)

Zuerst wird der symptomatische Knorpelschaden nach der Einteilung von Outerbridge, bzw. nach ICRS Grad klassifiziert (s. Tabelle 3 und Bild 3). Defekte, welche unter die Kategorie 3 und 4 fielen, wurden versorgt.

Die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, welche 2004 als Orientierung bei der Indikationsstellung zu einer ACT-Behandlung dienten (¹¹⁶), wurden 2013 von einer neuen Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration abgelöst (¹⁶⁶). Die Entscheidung, welche Intervention bei fokalem Knorpeldefekt gewählt wird, hängt demnach von der Größe des symptomatischen Defekts, der Größe eines zusätzlich vorhandenen subchondralen Substanzdefektes, dem Aktivitätsgrad des Patienten und dem Patientenalter ab (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Indikationsstellung MACT gemäß (¹⁶⁶)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Defektgröße: große Defekte sind Domäne der MACT ($> 2,5 \text{ cm}^2$) - Alter und Aktivitätsgrad: Junges Alter und eine hohe physische Belastung indizieren eine MACT als Behandlung - Subchondraler Substanzdefekt: große Läsionen mit subchondralem Substanzdefekt sollten mit einer ACT und Knochenaugmentation behoben werden |
|---|

In der aktuellen Empfehlung der DGOU über den Stellenwert der ACT kamen Experten zu dem Schluss, dass der Patient im Idealfall nicht älter als 55 Jahre sein sollte, ein höheres Alter jedoch prinzipiell keine Kontraindikation darstellt. Defekte jeglicher Lokalisation, jedoch erst ab einer Größe von $2,5 \text{ cm}^2$, sollten mit einer ACT versorgt werden. Eine Einschränkung hinsichtlich der maximalen Defektgröße existiert theoretisch nicht (¹⁶⁶). Bei kleineren Defekten ist ein knochenmarkstimulierendes Verfahren Therapie der Wahl. Ist zusätzlich ein subchondraler Substanzdefekt vorhanden, sollten kleine Defekte mit einer osteochondralen Transplantation behandelt werden.

Zu den speziellen Kontraindikationen der ACT zählten eine schwere Osteoarthritis und sog. kissing bone on bone lesions (sich berührende Knorpelläsionen an zwei gegenüberliegenden Gelenkflächen, z.B. zwischen Femur und Tibia). Um das Vorliegen eines degenerativen Knorpelschadens, beispielsweise auf Grund einer pathologischen Beinachse, zu diagnostizieren, sollte zusätzlich eine Röntgenaufnahme im Stehen (a.p., Bild 4a mit eingezeichneter Mikulicz-Linie und Bild 4b), mit 45° Grad flektierten Knie (sagittal, Bild 4c) und einer Einstellung mit Strahlengang parallel zum femuropatellaren Gleitlager (tangential, Bild 4d) durchgeführt werden.

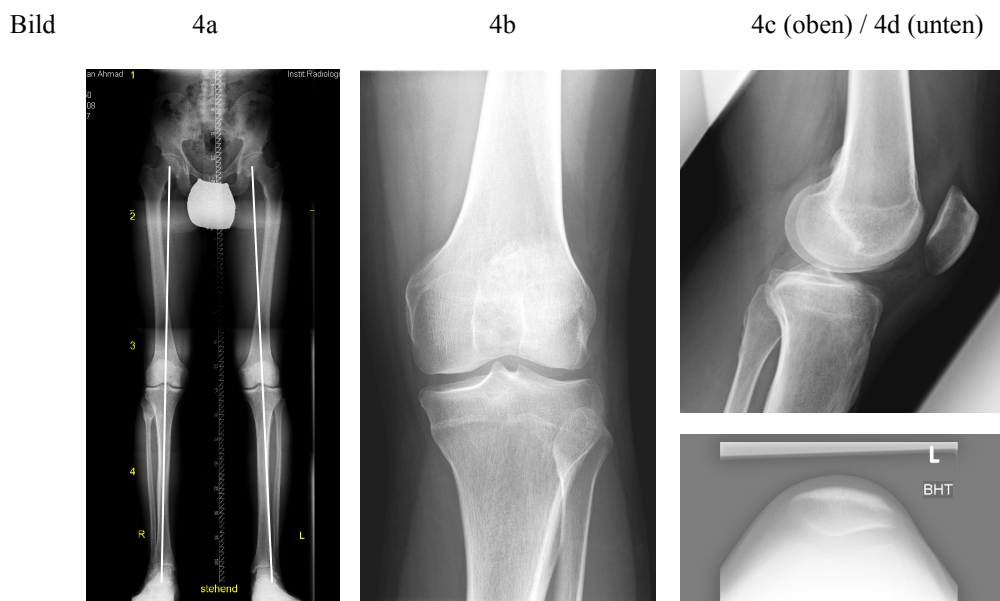


Bild 4a – 4d: Radiologisches Bildmaterial aus dem Archiv des Klinikums Großhadern

Des Weiteren wurden Patienten, die als Komorbidität eine aktive rheumatoide Arthritis, eine aktive Autoimmunerkrankung oder einen bösartigen Tumor aufwiesen, nicht mit einer MACT behandelt (siehe auch (¹⁰⁰)). Relative Kontraindikationen waren eine (sub-)totale Menis-kektomie, implantierte Carbonstifte und/oder eine Abweichung von der Gelenkachse, welche jedoch in den meisten Fällen, z.B. durch eine Umstellungsosteotomie bei genu varum, korri-giert werden konnte. Diese konnte zeitlich parallel zur MACT oder in einem separaten Ein-griff zuvor durchgeführt werden. Ergebnisse zu solchen kombinierten Eingriffen scheinen vielversprechend zu sein (¹¹⁷).

2.1.2 Operationstechnik

Wie schon im obigen Abschnitt angesprochen, bestand das Verfahren der MACT aus zwei chirurgischen Eingriffen. In der ersten Sitzung wurden dem Patienten in einem arthroskopi-

schen Eingriff, je nach Defektgröße, Knorpelzylinder mit einer Länge von 7–8 mm mittels einer Hohlstanze entnommen. Bei Defekten, die weniger als 10 cm² maßen, reichten 2 Zylinder aus. Bei größeren Defekten wurden 3 Zylinder entnommen. Die Hohlstanze war in den hier besprochenen Fällen ein Produkt der Firma TETEC® AG (Reutlingen, Deutschland).

Generell gilt, dass für die Entnahme des Biopsates ein Bereich im Kniegelenk gewählt wird, der nur wenig lasttragend ist. Somit wurde die interkondyläre Notch (proximaler anterolateraler oder mediolateraler Femurkondylus) arthroskopisch eingestellt.

Die ausgestanzten Zylinder wurden - in sterile Nährlösung eingelegt – verpackt und an die Firma TETEC® AG verschickt. Dort angekommen, wurde der entnommene Zylinder durch ein komplexes System an Labormethoden aufbereitet, die Chondrozyten angezüchtet und unter möglichst geringer Dedifferenzierung vermehrt.

Nachdem der Zellrasen auf einem kollagenbasierten Scaffold aufgetragen worden war, schickte TETEC® AG das Transplantat ca. 3 Wochen später zurück und der Patient wurde zum zweiten Eingriff ins Klinikum einbestellt. Bei einer offenen Arthrotomie (Miniarthrotomie) mit parapatellarem Zugang wurde der Defekt präpariert und dargestellt.

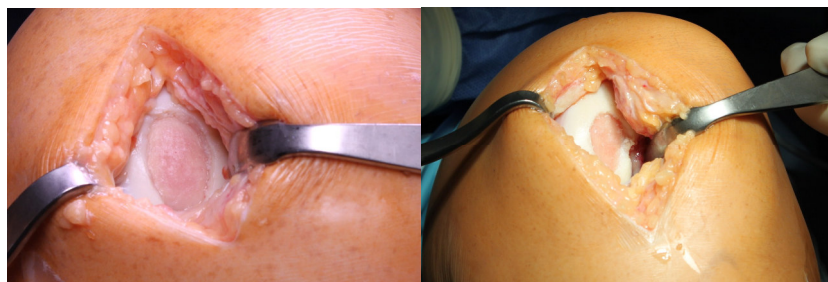


Foto intraoperativ: Darstellung und Debridement des Defektareals (vielen Dank an Herrn Dr. T. Düll und PD Dr. Th. Niethammer für die Überlassung der Fotos)

Lag ein osteochondraler Defekt vor, wurde zu Beginn eine Spongiosaplastik durchgeführt. Durch Einbringung eines Spongiosasporns aus dem caput tibiae konnte somit das Niveau der subchondralen Platte wiederhergestellt werden.

Das Transplantat, welches auf einer Polyethylenplatte angeliefert wurde, wurde auf die Größe des Defekts gestanzt und die biphasische Matrix mit der offenporigen Seite zur subchondralen Platte und die feste Kollagenmembran zum Gelenkraum hin eingebracht. Nach dem Einpassen in das geschädigte Areal entstand in den meisten Fällen eine stabile Knorpelschulter mit dem angrenzenden intakten Knorpelgewebe, wodurch die Fixierung mittels Einzelknopfnähten erfolgen konnte.

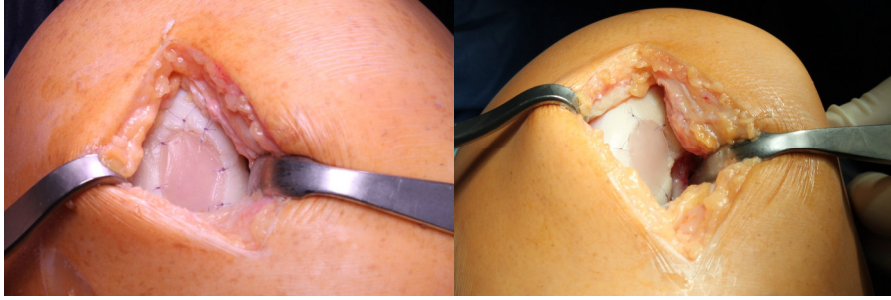


Foto intraoperativ: nach Einbringung und Annähen des Knorpeltransplantats (vielen Dank an Herrn Dr. T. Düll und PD Dr. Th. Niethammer für die Überlassung der Fotos)

Falls dies jedoch nicht möglich war und die Knorpelschulter keinen suffizienten Halt bot, konnte das Transplantat auch über resorbierbare Pins befestigt werden. Abschließend wurde ein Redon intraartikulär eingelegt und die Wunde verschlossen (vgl. auch (¹¹⁰)).

2.1.3 Rehabilitation postoperativ

Im Anschluss an die Operation sollte der Patient 48 Stunden Bettruhe einhalten. Am zweiten postoperativen Tag wurde bei femoralen Defekten eine CPM-Schiene angebracht, wodurch eine passive Bewegung des Gelenks ermöglicht wurde. Von da an bis zur sechsten Woche war es dem Patienten erlaubt, das Knie bis 90° zu flektieren und mit bis zu 20 kg zu belasten. Zwischen siebter und neunter Woche erfolgte ein Belastungsaufbau von 20 bis 30 kg pro Woche. Ab der neunten Woche durfte der Patient das Gelenk wieder voll belasten und nach zwölf Wochen mit gelenkschonenden Sportarten, wie Radfahren oder Schwimmen, beginnen.

Patienten hingegen, bei denen ein retropatellarer Knorpelschaden behoben wurde, sollten schmerzabhängig bereits ab dem zweiten postoperativen Tag in Streckung voll belasten. Außerdem durften sie eine Knieflexion von bis zu 30° mit einer Orthese durchführen. Von der siebten Woche an war eine Steigerung um 15° pro Woche anzustreben.

Das postoperative Procedere unterscheidet sich unter den Kliniken. In Abschnitt 4 kann ein Abriss der aktuellen Studienlage nachgelesen werden.

2.2 Patientenkollektiv

45 weibliche und 72 männliche Patienten, welche mindestens 2 Jahre am Follow-up teilgenommen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt ergibt sich somit eine Patientenzahl von 117. Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitraum betrug 34,8 Jahre, wobei der älteste Patient 66 Jahre und der jüngste elf Jahre war. Der Mittelwert war bei Ge-

wicht 79,5 kg und bei Größe 1,75 m. Der dadurch ermittelte BMI ergab 26,0. Die mittlere Defektgröße war bei 5,0 cm², wobei die Größe zwischen 0,5 cm² und 15 cm² variierte.

Dadurch, dass 24 Patienten zwei Defektareale aufwiesen (7 Frauen, 17 Männer), ergab sich insgesamt eine Anzahl an 141 behandelten Knorpeldefekten.

Die Daten sowohl zu Anzahl, Lokalisation und Größe der Knorpeldefekte als auch Fixierungsform des Transplantats (Pin oder Einzelnah) wurden den Operationsprotokollen entnommen. Aussagen zur Ätiologie der Läsion waren in Arztbriefen oder Fragebögen vermerkt. Größe, Gewicht und damit verbunden der errechnete BMI gab der Patient in den ausgehängten Fragebögen an oder wurden im Anästhesieprotokoll nachgelesen.

Besonderes Augenmerk galt Voroperationen, welche im Zusammenhang mit dem vorhandenen Knorpeldefekt standen, und Komplikationen in Folge der stattgehabten MACT.

Tabelle 5: Patientenkollektiv

Individuelle Kriterien	
Geschlecht	45 weibliche, 72 männliche Patienten
Alter	34,8 (11 – 66) Jahre
Gewicht	79,5 (47 – 120) kg
BMI	26 (17,6 – 38,3) kg/m ²
Defektgröße	5,5 (0,5 – 75) cm ²
Ätiologie	Osteochondrosis dissecans (OD) (n = 18; 12,8%) Akutes Trauma (< 1 Jahr) (n = 15; 10,6%) Altes Trauma (> 1 Jahr) (n = 37; 26,2%) Chronisch/Unklar (n = 71; 50,4%)
Defektanzahl	1 Defekt (n = 93; 79,5%) 2 Defekte (n = 24; 20,5%)
Lokalisation (Cave: In dieser Auswertung nur Patienten mit einem Defekt; n = 93)	Medialer Femurkondylus (n = 37; 39,8%) Lateraler Femurkondylus (n = 6; 6,5%) Retropatellar (n = 48; 51,6%) Trochlea (n = 2; 2,2%)
Umstellungsosteotomie	Ja (n=16; 11,3%) Nein (n=125; 88,7%)
Pin-Fixierung	Ja (n=23, 16,31%) Nein (n=118, 83,69%)

Revisionsoperationen	Keine	(n=114, 80,9%)
	Arthrofibrose mit Mobilisation	(n=8; 5,7%)
	Schmerzen mit reASK	(n=2; 1,4%)
	Part. Insuffizienz mit Mikrofrakturierung	(n=12; 8,5%)
	Gonarthrose mit Umstellungsosteotomie	(n=1; 0,7%)
	Infektion mit Spülung	(n=1; 0,7%)
	Transplantatinsuffizienz mit reACT	(n=1; 0,7%)
	KMÖ-Zyste mit retrograder Anbohrung	(n=2; 1,4%)

Wichtige Anmerkung: Im Ergebnisteil (Teil 3 der Arbeit) wird als Referenz die Anzahl der Knorpeldefekte genommen, nicht die Anzahl an Patienten. So ergeben sich beispielsweise 89 Knorpeldefekte bei den Männern und 52 Knorpeldefekte bei den Frauen. Auch bei der Defektanzahl ergeben sich Veränderungen. Die Zahl derer, die einen Knorpeldefekt aufweisen, verbleibt bei 93 (jedoch 66,0%). Für die Patienten, die an zwei Defektarealen mit einer MACT versorgt wurden, ergibt sich jedoch eine Anzahl von 48 (2 x 24; 34,0%). So ist in der Regel mit „Anzahl an Patienten“ „Anzahl an Knorpeldefekten“ gemeint. Die genaue Ausführung der Daten ist unter dem jeweiligen Unterpunkt zu finden.

2.3 Datenerhebung für die Auswertung

Zur Evaluierung des postoperativen Verlaufs wurde ein System aus Fragebögen und MRT-Untersuchungen eingerichtet. Mittels der Fragebögen sollte das subjektive Empfinden der Patienten mit Hilfe etablierter klinischer Scores erfasst werden. Zeitgleich wurden in festgelegten Abständen MRT Befunde zur objektiven Darstellung der postoperativen Entwicklung des Transplantats erhoben. Der Fokus lag auf der Auswertung eines möglichen subchondralen Knochenmarködems. Präoperativ wurden Röntgenbilder zur Darstellung präarthrotischer Veränderungen ausgewertet.

2.3.1 Fragebogen

Die Patienten wurden präoperativ über die Studie aufgeklärt. In diesem Zusammenhang wurde Ihnen der erste Fragebogen ausgehändigt. Je einen weiteren Fragebogen erhielten die Patienten im Verlauf 6 und 12 Monate nach der Operation; danach im jährlichen Abstand.

Der Fragebogen bestand aus acht Seiten, in welchen neben persönlichen Angaben zur Person die Zufriedenheit mit der Operation, die Funktionalität des behandelten Kniegelenks, der

UCLA (University of California, Los Angeles) Activity Score, eine VAS (Visuelle Analog Scala) mit Blick auf den Ruhe- und Belastungsschmerz und der IKDC (International Knee Defect Classification) dokumentiert wurden. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang abgebildet (Tabellarischer Anhang, 7.2).

2.3.1.1 Zufriedenheit

Die Patienten wurden dazu angehalten, ihre Zufriedenheit mit dem postoperativen Zustand zu dokumentieren. Aussagekräftig wurde dies durch eine Art Visuelle Analog Skala, die eine Einteilung von 0 (trauriger Smiley) bis 10 (lächelnder Smiley) auf einer Linie von 10cm in den neueren Fragebögen (seit 2009) erlaubt. In den ersten Jahren nach Einführung des Nachsorgeprogramms wurden Angaben zur Zufriedenheit durch Auswahl einer Kategorie (sehr zufrieden, zufrieden, mäßig zufrieden, nicht zufrieden) zum Ausdruck gebracht. Um eine einheitliche Auswertung zu ermöglichen, wurde sehr zufrieden mit 10, zufrieden mit 7,5, mäßig zufrieden mit 5 und nicht zufrieden mit 2,5 bewertet. Es wurde speziell zwischen Zufriedenheit mit dem Gesamtergebnis, der OP und dem Vergleich zum Vorjahr unterschieden, wobei in dieser Arbeit das Gesamtergebnis betrachtet wurde.

2.3.1.2 Funktion

Die Funktionalität des operierten Kniegelenks wurde durch die Auswahl eines vorgefertigten Antworttextes festgehalten. Unterschieden wurde zwischen vier ordinalskalierten Kategorien. Dabei war besonders der Vergleich zwischen präoperativem und aktuellem Zustand im Fokus des Interesses.

2.3.1.3 UCLA Activity Score

Sportliche Aktivität und deren Entwicklung im Verlauf nach der OP wurde mittels des UCLA Activity Scores veranschaulicht. Die Patienten hatten in dieser Rubrik des Fragebogens sowohl die Möglichkeit Freitextantworten, z.B. „schwimmen, radfahren, wandern, joggen“ anzugeben als auch ein Kreuz bei der entsprechenden Aktivität zu setzen. So standen vier Kategorien zur Wahl. Zusätzlich sollte der Patient angeben, wie ausgiebig er die jeweilige Aktivität betreibt. Um die Daten international vergleichbar zu machen, wurden diese in das standardisierte, wissenschaftlich anerkannte und oft zitierte (^{122, 123, 124}) Format des UCLA Activity Scores eingepasst.

Tabelle 6: Formblatt UCLA Activity Score

<p>UCLA Activity Score</p> <p>Medical Record Number:</p> <p>Check one box that best describes current activity level.</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Wholly Inactive, dependent on others, and can not leave residence</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Mostly Inactive or restricted to minimum activities of daily living</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Sometimes participates in mild activities, such as walking, limited housework and limited shopping</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Regularly Participates in mild activities</p> <p><input type="checkbox"/> 5: Sometimes participates in moderate activities such as swimming or could do unlimited housework or shopping</p> <p><input type="checkbox"/> 6: Regularly participates in moderate activities</p> <p><input type="checkbox"/> 7: Regularly participates in active events such as bicycling</p> <p><input type="checkbox"/> 8: Regularly participates in active events, such as golf or bowling</p> <p><input type="checkbox"/> 9: Sometimes participates in impact sports such as jogging, tennis, skiing, acrobatics, ballet, heavy labor or backpacking</p> <p><input type="checkbox"/> 10: Regularly participates in impact sports</p> <p>Interval: _____</p>
--

Dazu wurden jedoch folgende Änderungen vorgenommen: Knieschonende Sportarten, welche in unserem Fragebogen relativ allgemein gehalten wurden und sowohl Schwimmen als auch Radfahren inkludierten, werden im UCLA Score unterteilt. Für regelmäßige, moderate Betätigung – als Beispiel wird Schwimmen genannt – bekommt der Patient im Fragebogen 6 Punkte; für Radfahren 7. Diese beiden Punkte wurden gemeinsam und gleichwertig angesehen und mit 7 Punkten bewertet. Dadurch konnten die Punkte einheitlich nach einem festen Schema vergeben werden und eine allzu starke Verzerrung des Ergebnisses wurde vermieden.

2.3.1.4 VAS (Visuelle Analog Skala)

Zur Darstellung des subjektiven Befindens des Patienten wurden standardisierte Scores verwendet. Mittels der Visuellen Analog Scala (VAS) von 0 bis 10 konnten Intensität von Ruhe- und Belastungsschmerz festgehalten werden. 0 zeigte keine Schmerzen, 10 den stärksten möglichen Schmerz an. Der Patient setzte auf diesen Linien eine Markierung, welche vom Untersucher per Lineal abgelesen und vermessen wurde. Das Ergebnis wurde mit einer Kommastelle vermerkt (z.B. 7,6).

2.3.1.5 IKDC (International Knee Defect Classification)

Der IKDC-Score (International Knee Defect Classification-subjective knee evaluation form) ermöglichte dem Untersucher eine Aussage zu treffen, inwieweit der Patient in seiner Kniefunktion eingeschränkt war. Durch Beantwortung von 18 Fragen konnte der Patient zum Ausdruck bringen, welche Tätigkeiten und Aktivitäten er ausführen konnte, ohne Schmerzen oder eine Schwellung des Gelenks zu entwickeln, bzw. Gehhilfen o.ä. zu benutzen.

Insgesamt waren maximal 105 Punkte zu erreichen. Die jeweilige, individuelle Punktzahl wurde prozentual von einem Programm errechnet (excel-programmiert oder im Internet unter <http://www.orthopaedicscore.com> zu finden)

2.3.2 MRT – Untersuchung

Zugleich wurde sechs, zwölf, 24 Wochen postoperativ und dann im jährlichen Abstand eine MRT- Untersuchung bei jedem Patienten veranlasst. Das Gerät der Firma Siemens lieferte eine Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla, welche von einer kommerziell erhältlichen 1-Kanal-Kniespule erzeugt wurde. Dabei erwiesen sich die Aufnahmen in T2 MultiEcho- (Dual T2-FSE „fast spin echo) und 3DT1 flash- (fast-low-angle-shot) Wichtung als besonders geeignet, um die Parameter Knochenmarködem und Knorpelintegration darzustellen.

Dazu wurden alle vorhandenen MRT Aufnahmen postoperativ analysiert. Neben der Ausmessung in cm in zwei Ebenen wurde die Größe des subchondralen Ödems unter dem Knorpeltransplantat in vier Kategorien nach Welsch geteilt. Die Verlaufsbeobachtung eines Patienten ist als Beispiel angefügt.

Tabelle 7: Kategorien nach Welsch

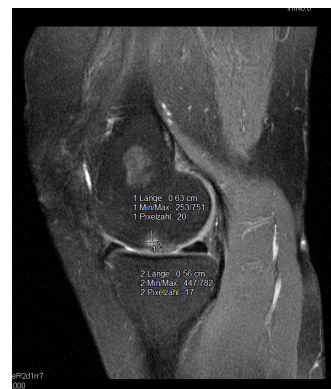
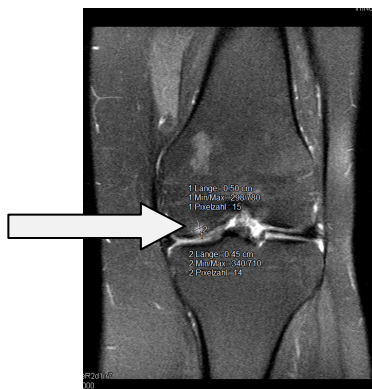
Kategorie	Abmessung
0	kein Knochenmarködem (KMÖ)
1	$\text{KMÖ} < 1 \text{ cm}$
2	$1 \text{ cm} < \text{KMÖ} < 2 \text{ cm}$
3	$\text{KMÖ} > 2 \text{ cm}$

0	kein Knochenmarködem (KMÖ)
---	----------------------------

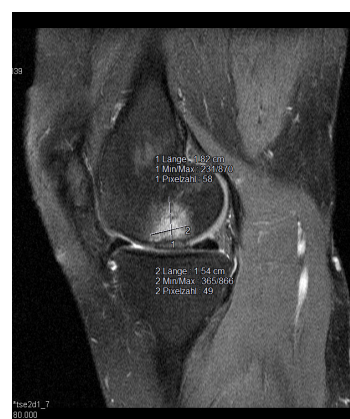
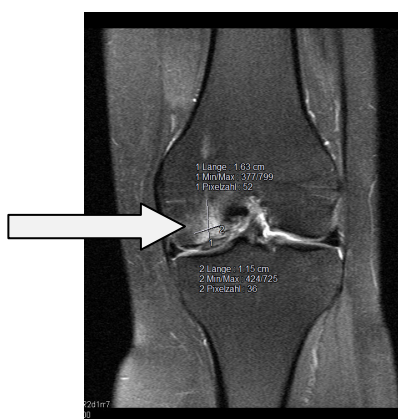


Cave: Ödem an der Entnahmestelle der Knorpelzylinder (interkondyläre Notch)

1	KMÖ < 1 cm
---	------------



2	1cm < KMÖ < 2 cm
---	------------------



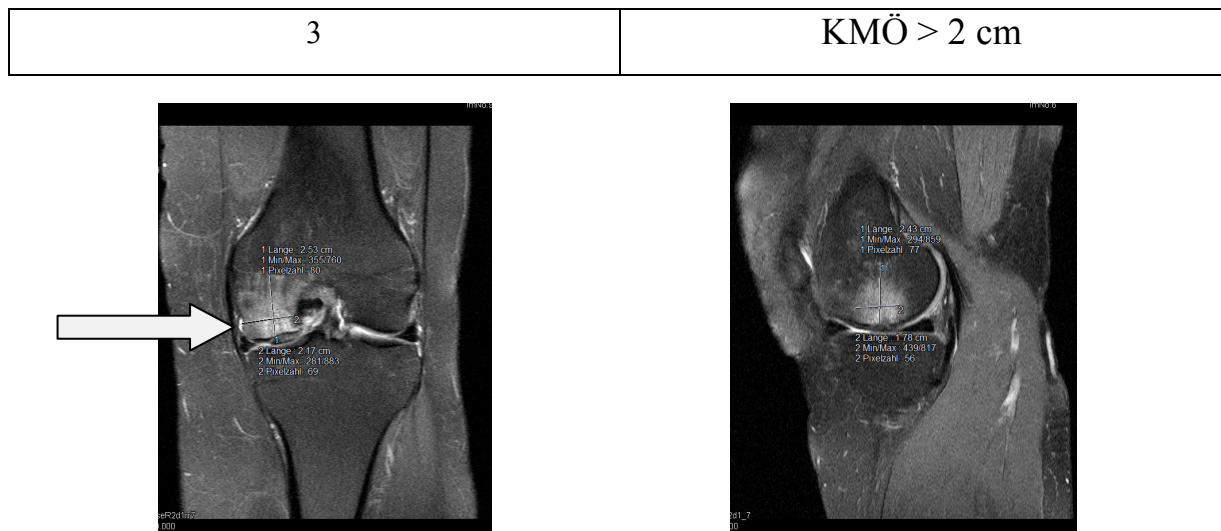


Bild 5: Aufgliederung der Knochenmarködeme nach Größe gemäß den Kategorien (0 – 3) von Welsch

Zusätzlich wurde eine Kategorie 4 (KMÖ > 4 cm) und eine Kategorie „diffus“ eingeführt. In letzterer gliederten sich wolkige, nicht abgrenzbare Ödeme ein.

Für die Einteilung wurde das längste Maß zweier Ebenen verwendet. Bei Begutachtung femoraler Defekte wurde frontal und sagittal, bei retropatellarer Lokalisation sagittal und axial vermessen. In dem Beispiel oben unter der Kategorie 3 ist der größte Durchmesser in der frontalen Aufnahme zu sehen: KMÖ = 2,53 cm.

2.3.3 Röntgenuntersuchung

Vor jeder MACT sollte eine konventionelle Röntgenaufnahme des Kniegelenks in zwei Ebenen, und – bei V.a. retropatellaren Defekten – eine tangentielle Aufnahme der Patella angefertigt werden. Dadurch werden arthrotisch bedingte Degenerationen und eventuelle Dysplasien ausgeschlossen, bzw. dokumentiert (Bilder s. 2.1.1).

Die Fragestellung hierbei war zum einen, ob präoperativ geringe Fehlstellungen ($< 5^\circ$) und Arthrosezeichen vorhanden waren, und zum anderen, ob und inwiefern diese Zeichen Auswirkungen auf den im Fragebogen evaluierten Zustand des Kniegelenks hatten. Dazu wurden die radiologischen Dokumente mit der Darstellung der Beinachsenaufnahmen nochmals geöffnet und auf eine Achsenfehlstellung mittels Einzeichnen der Mikulicz-Linie überprüft (s. o.).

Des Weiteren wurden die Röntgenbilder gemäß der Einteilung nach Kellgren und Lawrence auf Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerose, Geröllzysten und osteophytäre Randbauten untersucht. Den einzelnen Merkmalen wurden je nach Ausprägung Punktwerte zugeteilt, um so das radiologische Bild detailliert in auswertbare und vergleichbare Zahlen-

werte umschreiben zu können. Diese Modifikation der Kellgren-Skala wurde gemäß einem Manuskript der Qualitätssicherung Sachsen durchgeführt (“Jahresauswertung 2011, Knie-Totalendoprothesen-Erstimplantation”). Dieses Vorgehen findet sich auch in Berichten anderer Kliniken (z.B. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf). Eine Tabelle hierzu ist im Anhang abgebildet (tab. Anhang, 7.4).

Sowohl die MRT- als auch die Röntgenaufnahmen wurden von zwei unabhängigen Experten beurteilt.

In Verbindung mit den allgemeinen Daten, den Fragebögen und den bildgebenden Untersuchungen konnte festgestellt werden, bei welchen Patienten eine MACT als Behandlungsform fokaler Knorpeldefekte im Kniegelenk besser, bei welchen schlechter geeignet war.

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde mit dem Programm SPSS Version 22.0 durchgeführt. Errechnung von absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert, Median und Standardabweichung ermöglichten die Darstellung deskriptiver Daten, wohingegen die multiple logistische Regressionsanalyse herangezogen wurde, um alle potenziellen Einflussfaktoren auf das klinische Outcome über den Zeitraum von bis zu fünf Jahren auszuwerten.

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ermittelte signifikante Unterschiede bei Parametern, welche als Verlaufsdaten bei den Patienten gespeichert waren (IKDC, VAS). Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnten unverbundene Stichproben aus zwei Patientengruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten verglichen werden. Bei mehr als zwei Gruppen wurden der Friedman-Test für verbundene und der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede benutzt.

All diese oben aufgeführten Testverfahren entsprechen nicht-parametrischen Tests, welche auf Grund der geringen Patientenzahl den parametrischen Tests vorgezogen wurden. Wenngleich zur Auswertung der nicht-parametrischen Tests die Mediane zweier Gruppen, bzw. zweier Zeitpunkte miteinander verglichen wurden, stellen die Diagramme den Mittelwert im zeitlichen Verlauf dar. Unterhalb des graphischen Schaubildes ist jedoch die jeweilige Signifikanz mit Angabe des Testverfahrens abgebildet. Es galt ein Ergebnis als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,05 (5%) war.

Es gilt im Folgenden zu beachten, dass die Anzahl an Daten bei den jeweiligen Unterpunkten variiert. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass manche Patienten die Fragebögen nicht vollständig ausgefüllt hatten. So lagen beispielsweise nach fünf Jahren 22 Ergebnisse für die Kategorien Zufriedenheit und Funktion vor, für den UCLA Activity Score 23, für den VAS Be-

lastungs- und Ruheschmerz 26, für den IKDC 27. Dieser Umstand stellt jedoch die erarbeitete Hauptaussage der einzelnen Unterpunkte nicht in Frage, da diese unabhängig voneinander untersucht worden sind. Wurden Korrelation unter den Punkten erarbeitet, selektierte SPSS lediglich die Fälle, welche auch stringent gültige Fälle aufwiesen (z.B. einen UCLA Score und einen IKDC Score 5 Jahre postoperativ).

Signifikante Unterschiede zwischen zwei Zeitpunkten wurden in den Balkendiagrammen durch eine Markierung vom ersten zum zweiten Zeitpunkt, in den Liniendiagrammen durch eine Markierung des jeweiligen Zeitpunkts verdeutlicht.

3 ERGEBNISSE

Seit 2004 wurden 163 Patienten mit insgesamt 197 Knorpeldefekten in die Studie aufgenommen (Stand: Juli 2013). Die Gesamtzahl der behandelten Defekte übersteigt diese Zahl noch, jedoch waren nicht alle Patienten bereit, dauerhaft an der Studie teilzunehmen.

In dieser Arbeit wird die Auswertung der Daten von Patienten vorgestellt, die mindestens zwei Jahre am follow-up teilgenommen haben. Von besonderem Interesse waren die 5-Jahres-Ergebnisse, weshalb die Evaluation der Ergebnisse nur bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführt wurde. Durch diese Eingrenzung ergibt sich eine Gesamtzahl von 141 Knorpeldefekten.

Tabelle 8: Anzahl an Patienten

Zeitpunkt	Anzahl an Knorpeldefekten
Präoperativ	141
0,5 Jahre	127
1 Jahr	121
2 Jahre	102
3 Jahre	79
4 Jahre	45
5 Jahre	27

Mit 27 Knorpeldefekten bei 25 Patienten war die Zahl der Behandelten, welche nach 5 Jahren noch regelmäßig zur Nachsorge erschienen waren, relativ gering.

Gründe, die Patienten zum Austritt aus der Studie bewogen hatten, waren zum Teil aus Telefongesprächen, zum Teil aus Briefkorrespondenzen ersichtlich. So waren insgesamt 16 Patienten nicht mehr unter der angegebenen Anschrift oder Telefonnummer zu erreichen, ohne dass eine neue Adresse mitgeteilt wurde ($n = 16$). Ein Patient war verstorben, einem Patienten wurden auf Grund einer anderen Erkrankung Neuromodulatoren eingesetzt, welche weitere Untersuchungen im MRT nicht mehr zuließen. Weitere Gründe, weshalb Patienten nicht mehr an der Studie teilnahmen waren:

- „Keine Lust mehr“ / kein Geld für die Anfahrt in das Klinikum Großhadern ($n = 1$)
- Resultate der magnetresonanztomographischen Untersuchung führten zu keiner suffizienten Therapie ($n = 1$)
- Unzufriedenheit mit der Behandlung, sowohl therapeutisch als auch persönlich im Klinikum ($n = 1$)

Die Patienten konnten nicht zu einer Fortsetzung der Studie motiviert werden. Von den insgesamt 46 Patienten verblieben somit 25 Patienten mit 5-Jahres-Ergebnissen. Diagramm 1 zeigt die Anzahl der ausgeschiedenen Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt.

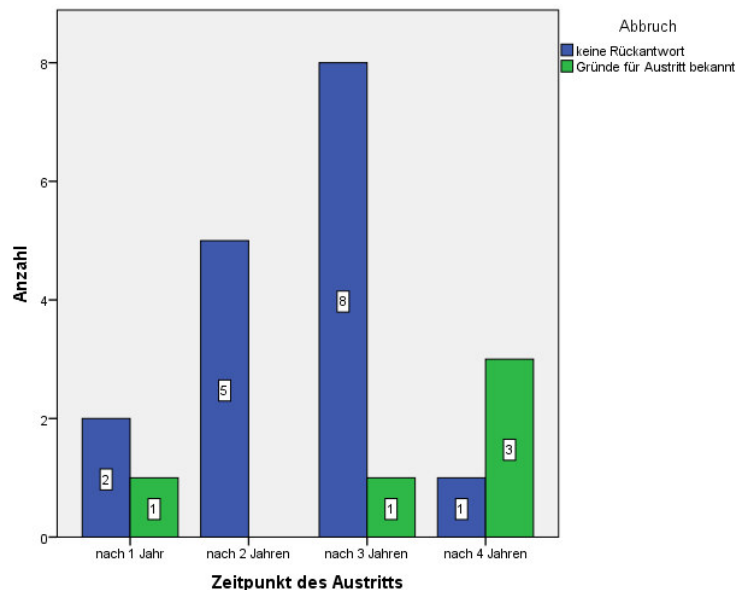
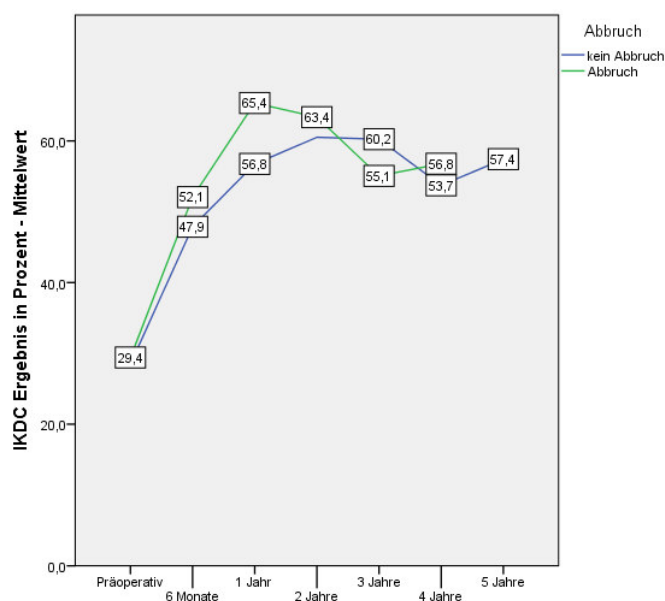


Diagramm 1: Zeitpunkt des Austritts aus der Studie

Es kann jedoch nicht pauschalisierend von einem Austritt aus der Studie wegen mangelnden Therapieerfolges ausgegangen werden. Diagramm 2 vergleicht den klinischen Verlauf mittels IKDC Score von Patienten, die vor Ablauf der 5 Jahre aus der Studie ausgetreten sind, mit dem Verlauf von Patienten, die mindestens fünf Jahre an der Nachsorge teilgenommen haben.



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 2: IKDC [Studienausscheider verglichen mit Studienteilnehmern]

Die statistische Auswertung (Mann-Whitney-U-Test) lieferte zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Es ist zu sehen, dass der Grund für den Abbruch der Studie nicht in einem schlechten IKDC Score zu finden ist.

3.1 Fragebogen

3.1.1 Zufriedenheit

Befragt nach Ihrer Zufriedenheit hinsichtlich des Operationsergebnisses („Zufriedenheit mit dem Gesamtergebnis“), bot die Auswertung der Angaben von 22 Patienten fünf Jahre postoperativ folgendes Bild (Diagramm 3):

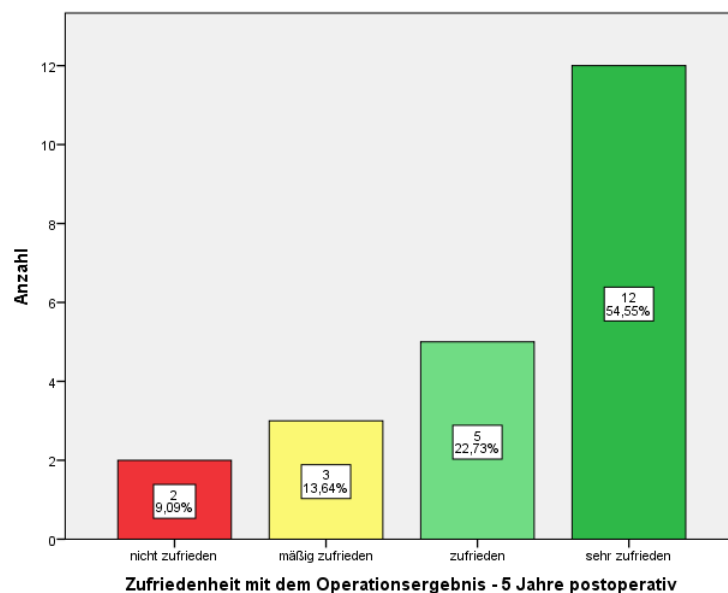


Diagramm 3: Zufriedenheit [Gesamtzufriedenheit mit dem Ergebnis 5 Jahre postoperativ]

Insgesamt waren somit mehr als dreiviertel der operierten Patienten mindestens zufrieden mit dem Ergebnis (77,28%). Nur zwei von 22 untersuchten Patienten waren nach fünf Jahren nicht zufrieden mit dem Resultat der Operation.

3.1.2 Funktion

Die Funktionalität nimmt in den beiden folgenden Diagrammen von links nach rechts ab. Der linke Balken bildet somit die Anzahl an Patienten ab, die gar keine Einschränkung hinnehmen müssen. Ganz rechts hingegen sind die Patienten zu finden, welche durch das betroffene Knie sehr behindert sind und sich nur unter großen Schmerzen bewegen können.

Diagramm 4 und 5 zeigen den Vergleich zwischen präoperativ und fünf Jahren postoperativ.

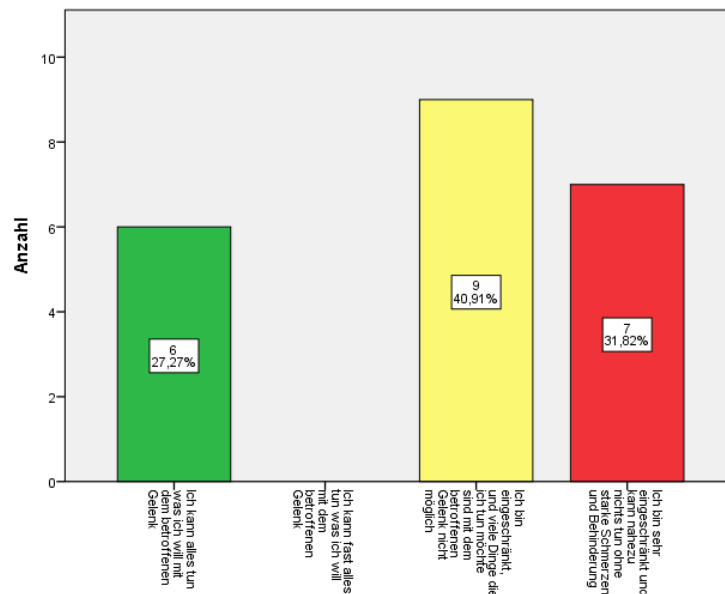


Diagramm 4: Funktionalität [präoperativ]

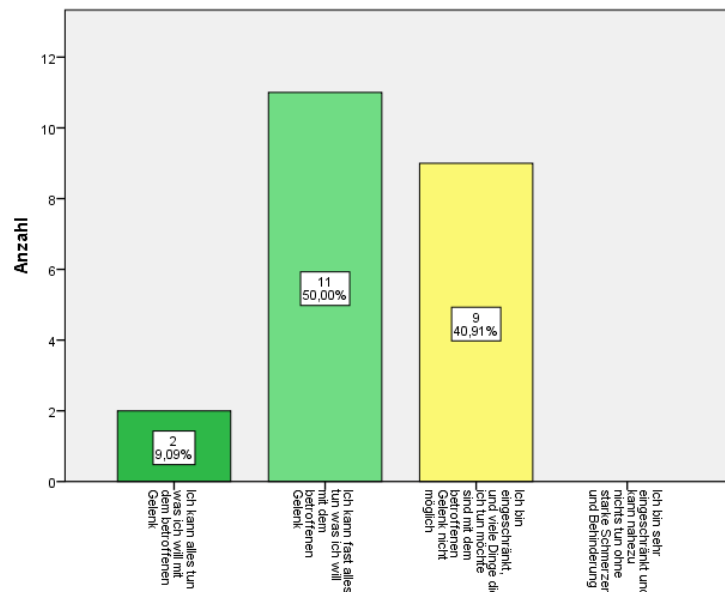


Diagramm 5: Funktionalität [5 Jahre postoperativ]

Für die Bewertung der Auswertung wurden die Balken von links nach rechts mit 1 – 4 nummeriert. Die Darstellung zeigt, dass besonders Patienten, welche nahezu nichts ohne starke Schmerzen und Einschränkungen machen konnten, stark geholfen werden konnte (Balken 4: von 31,82% auf 0%). Die Gruppe derer, die präoperativ „alles mit dem Gelenk machen konnten, was sie wollten“, nimmt zwar im Vergleich von präoperativ (Balken 1: 27,27%) zu fünf Jahre postoperativ (Balken 1: 9,09%) ab. Jedoch ist zu beachten, dass ein Zuwachs von

27,27% auf 59,09% erreicht wird, sofern man die ersten beiden Kategorien zusammenfasst. Balken 1 unterscheidet sich von Balken 2 nur durch ein „fast“-alles-tun-können.

3.1.3 UCLA Activity Score

Diagramm 6 zeigt die Einteilung der Patienten nach dem UCLA Activity Score fünf Jahre nach der Operation. Welche Aktivität sich hinter der jeweiligen Punktzahl verbirgt, kann in Abschnitt 2.3.1.3 nachgelesen werden.

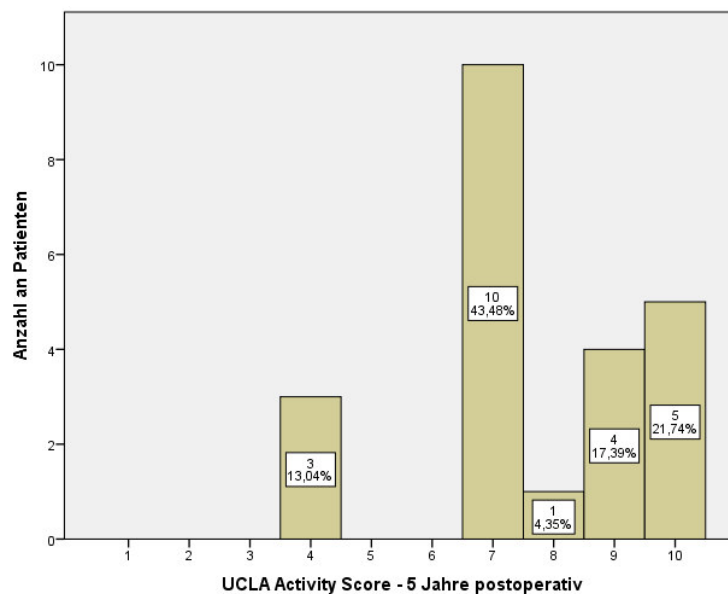
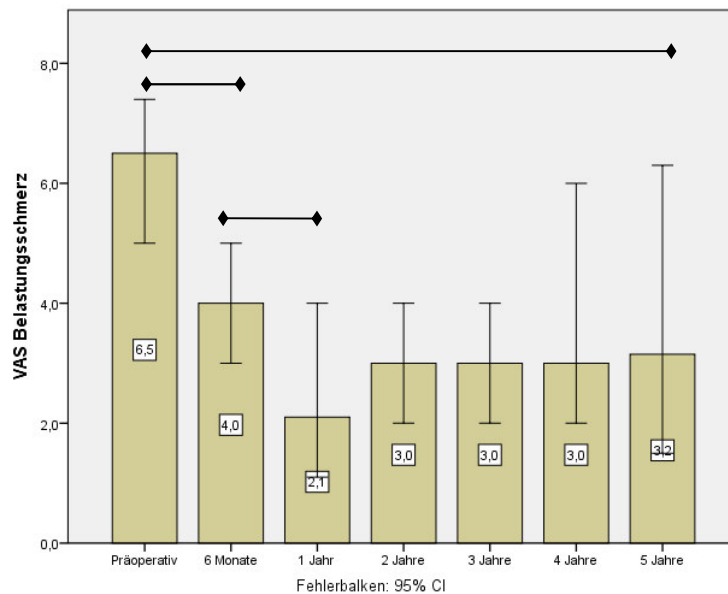


Diagramm 6: UCLA Activity Score [5 Jahre postoperativ]

Der UCLA Activity Score dieser Auswertung zeigte, dass die große Mehrheit der Patienten mindestens zyklische Sportarten, wie Radfahren oder Schwimmen, durchführen konnten (87,0%). Von diesen konnten sogar 39,1% stop-and-go- oder Kontaktsportarten betreiben. 13,0% waren dagegen lediglich in der Lage, den Haushalt zu bewältigen und spazieren zu gehen.

3.1.4 VAS

Die Visuelle Analog Skala, die zum einen den Belastungs- (Diagramm 7), zum anderen den Ruheschmerz (Diagramm 8) metrisch skaliert darstellt, zeigte beide Male eine signifikante Linderung der Schmerzintensität von präoperativ zu halbjährig postoperativ, sowie halbjährig zu einem Jahr postoperativ. Gleichfalls blieb die Verbesserung bis zum fünften Jahr postoperativ signifikant im Vergleich zu dem Zustand präoperativ.



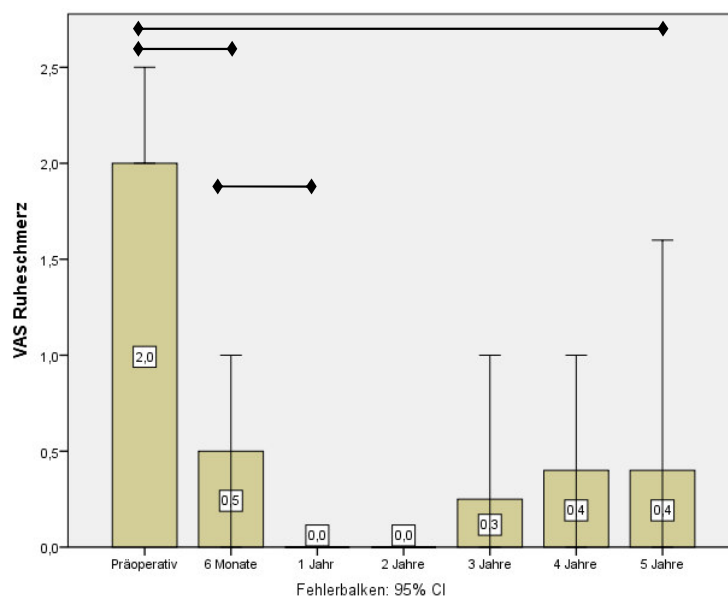
Wilcoxon post hoc: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$

6 Monate vs. 1 Jahr $p < 0,001$

präoperativ vs. 5 Jahre $p < 0,001$

Diagramm 7: VAS Belastungsschmerz [5-Jahres-Follow-Up]

Bei der Belastungsschmerzskala ergab sich ein signifikanter Abfall der Werte von 6,5 präoperativ (SD 3,21) auf 4 halbjährig (SD 2,70; $p < 0,001$) und auf 2,1 nach einem Jahr (SD 2,54, $p < 0,001$). Daraufhin nahm er zu und verblieb bei 3 Punkten. Nach fünf Jahren lagen die Werte auf der VAS bei 3,15 (SD 3,06) und waren signifikant besser als präoperativ ($p < 0,001$).



Wilcoxon post hoc: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$

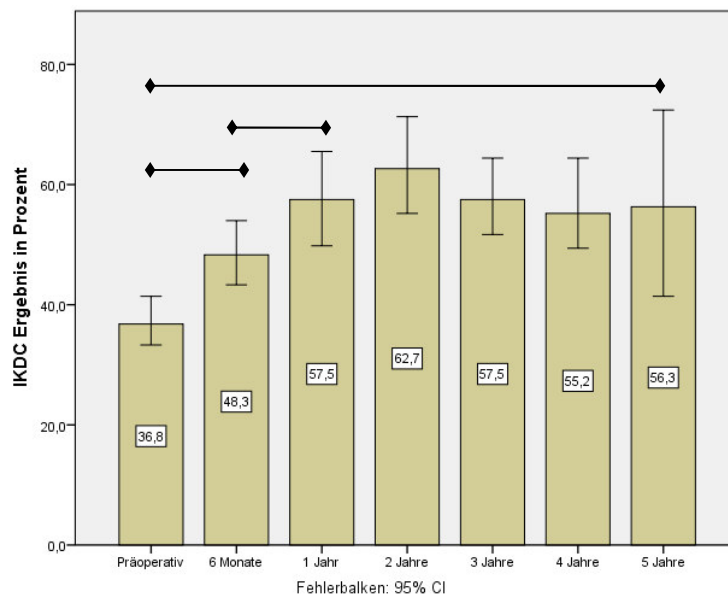
6 Monate vs. 1 Jahr $p < 0,01$

präoperativ vs. 5 Jahre $p < 0,001$

Diagramm 8: VAS Ruheschmerz [5-Jahres-Follow-Up]

Der Ruheschmerz ging signifikant von dem Wert 2 präoperativ (SD 2,99) auf 0,5 halbjährig (SD 1,97; $p < 0,001$) auf 0 nach einem Jahr (SD 1,36; $p < 0,01$) zurück. In den folgenden Jahren blieb er etwa um 0, nahm jedoch ab dem dritten Jahr post operationem jährlich bis auf 0,4 nach fünf Jahren zu. Trotz dieses leichten Anstiegs war der Wert fünf Jahre postoperativ deutlich besser als der präoperativ evaluierte ($p < 0,001$).

3.1.5 IKDC



Wilcoxon post hoc: *präoperativ vs. 6 Monate* $p < 0,001$

6 Monate vs. 1 Jahr $p < 0,001$

präoperativ vs. 5 Jahre $p < 0,001$

Diagramm 9: VAS Belastungsschmerz [5-Jahres-Follow-Up]

Der IKDC als klinisch valider und reliabler Parameter zeigte, dass sich Patienten bereits sechs Monate nach der Operation (48,3%, SD 20,2) signifikant im Vergleich zu dem voroperativen Zustand (36,8%, SD 21,3) verbessert hatten ($p < 0,001$). Auch das Ergebnis ein Jahr postoperativ (57,5%, SD 21,0) stellte nochmals einen signifikante Anstieg im Vergleich zum halbjährigen Ergebnis dar ($p < 0,001$). Auffällig war der Abfall der Werte im dritten (57,5%, SD 21,1) und vierten Jahr postoperativ (55,2%, SD 21,1). Herauszustellen ist gleichfalls, dass sich der Zustand bei der Befragung fünf Jahre postoperativ (56,3%, SD 22,9) noch immer als signifikant besser präsentierte, verglichen mit den Angaben präoperativ ($p < 0,001$).

Fazit: Die Angaben der Patienten, entnommen aus den Fragebögen, ergaben ein durchaus positives Bild. Sowohl die Zufriedenheit mit der OP (mehr als dreiviertel aller Patienten min-

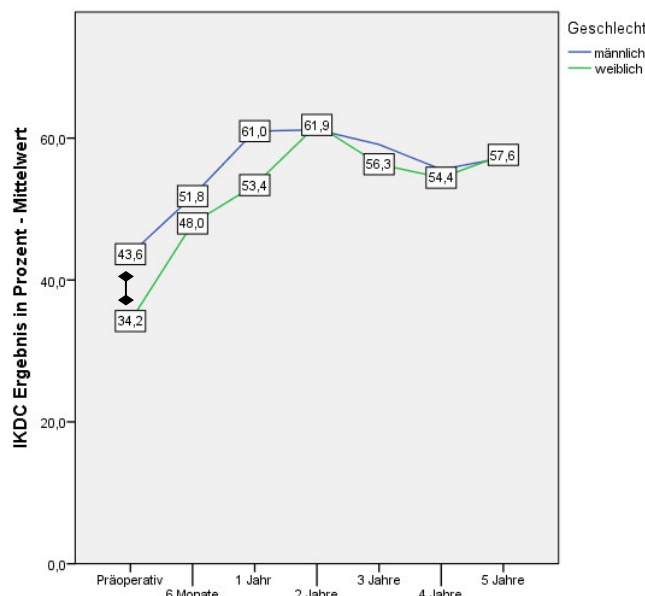
destens zufrieden), die Schmerzreduktion (VAS für Belastungs- und Ruheschmerz) als auch die Funktionalität (zuzüglich IKDC) zeigten allesamt signifikante Verbesserungen im Vergleich zum präoperativen Zustand.

3.2 Individuelle Kriterien

Im Folgenden wurden die untersuchten Patienten anhand bestimmter Merkmale in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt und verglichen. Es wird jeweils der Verlauf des gemittelten IKDC Scores über 5 Jahre dargestellt und dann speziell auf bestimmte Ergebnisse genauer eingegangen. Der Boxplot verdeutlicht hierbei die Unterschiede der Mediane, die lineare Regression eine signifikante Korrelation zwischen zwei Variablen. Wenn nicht gesondert hervorgehoben sind Aussagen über die Anzahl an Patienten der Anzahl an Knorpeldefekten gleichzusetzen. Die Ergebnisse werden unter 4 (Diskussion) im Kontext der aktuellen Studienlage bewertet.

3.2.1 Geschlecht

52 (36,88%) Knorpeldefekte bei Frauen und 89 bei Männern (63,12%) wurden versorgt.



Mann-Whitney-U Test: präoperativ $p < 0,05$

Diagramm 10: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Geschlecht]

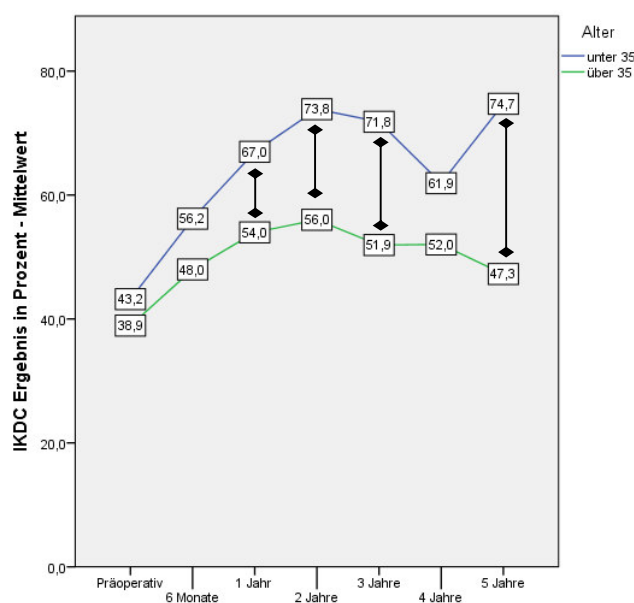
Abgesehen von dem IKDC Wert präoperativ, welcher bei den männlichen Patienten höher lag als bei den weiblichen ($p < 0,05$), unterschieden sich die beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Fazit: Männer zeigen im Schnitt etwas bessere Ergebnisse im IKDC-Wert als Frauen. Fünf Jahre postoperativ unterschieden sich die Geschlechter im Mann-Whitney-U Test nicht signifikant im Absolutwert voneinander ($p = 0,83$).

3.2.2 Alter

Das Alter der hier untersuchten Patientengruppe betrug im Schnitt 34,8 Jahre (SD 12,3), wobei der jüngste Patient elf und der älteste 66 war. Mehrere Veröffentlichungen bescheinigen Patienten mit hohem Alter eine eher schlechtere Prognose, da mit dem Alter auch die Regenerationskapazität des Gewebes abnimmt (^{131, 132, 133}). Daher wurden unsere Patienten in zwei Gruppen unterteilt, wobei das mittlere Alter von 35 Jahren als Trennlinie diente. 41 Patienten (29,08%) gehörten der Gruppe unter 35 an, 100 Patienten (70,92%) der Gruppe über 35.

Diese beiden Gruppen wurden nun untereinander hinsichtlich des Verlaufs ihrer IKDC Werte verglichen.



Mann-Whitney-U Test:

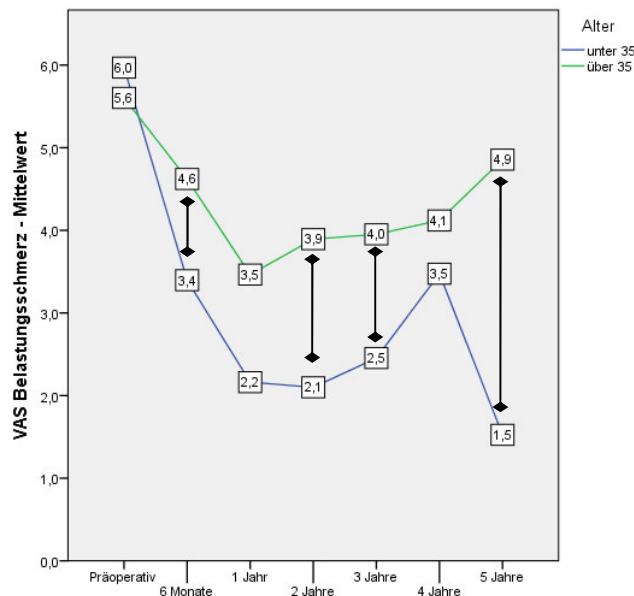
1 Jahr	$p < 0,01$
2 Jahre	$p < 0,01$
3 Jahre	$p < 0,01$
5 Jahre	$p < 0,01$

Diagramm 11: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Alter (>/< 35 Jahre)]

Es zeigte sich eindrücklich, dass die jüngeren Patienten ab dem ersten Jahr nach Operation (ausgenommen vier Jahre postoperativ) signifikant bessere Ergebnisse aufwiesen als die Vergleichsgruppe über 35 ($p < 0,01$).

Im gemittelten Verlauf hatte sich die jüngere Gruppe von präoperativen 43,2 Prozentpunkten auf 74,7 verbessert, wohingegen die älteren nur eine Verbesserung von 38,9% auf 47,3% um 8,4 Punkte erreichten.

Ähnliches zeigte auch die Evaluierung der VAS, sowohl des Belastungs- (Diagramm 12) wie auch des Ruheschmerzes (Diagramm 13).

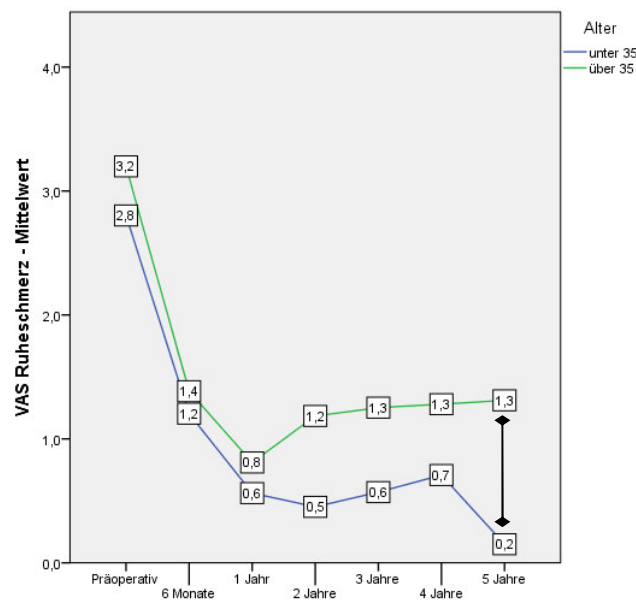


Mann-Whitney-U Test:

6 Monate	$p < 0,05$
2 Jahre	$p < 0,01$
3 Jahre	$p < 0,05$
5 Jahre	$p < 0,01$

Diagramm 12: VAS Belastungsschmerz [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Alter (>/< 35 Jahre)]

Die signifikanten Unterschiede lagen bzgl. der Evaluierung des Belastungsschmerzes bei einem halben Jahr ($p < 0,05$), zwei ($p < 0,01$), drei ($p < 0,05$) sowie fünf Jahren ($p < 0,01$) postoperativ. Vergleich man den präoperativen Zustand mit dem Zustand fünf Jahre postoperativ, so gaben die unter 35-jährigen Patienten eine Schmerzreduktion um 5,5 Punkte auf der VAS an (von 6,0 auf 1,5). Die Gruppe der über 35-Jährigen erzielte lediglich eine Verringerung um 0,7 Punkte (von 5,6 auf 4,9).



Mann-Whitney-U Test: 5 Jahre $p < 0,05$

Diagramm 13: VAS Ruheschmerz [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Alter (>/< 35 Jahre)]

Einen signifikanten Unterschied wiesen hinsichtlich des Ruheschmerzes nur die Ergebnisse fünf Jahre nach Operation auf ($p < 0,05$). Somit konnten die unter 35-Jährigen den Ruheschmerz nach Angaben in der VAS um 2,6 Punkte senken (im Mittel: von 2,8 auf 0,2), die ältere Gruppe hingegen um 1,9 Punkte (von 3,2 auf 1,3 Punkte). Jedoch war deutlich zu sehen, dass auch bei der VAS die Patienten „unter 35“ generell besser abschnitten als die über 35-Jährigen.

Bei der linearen Regression, durchgeführt für die IKDC Ergebnisse fünf Jahre postoperativ, ergab sich gleichfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und IKDC ($p < 0,001$).

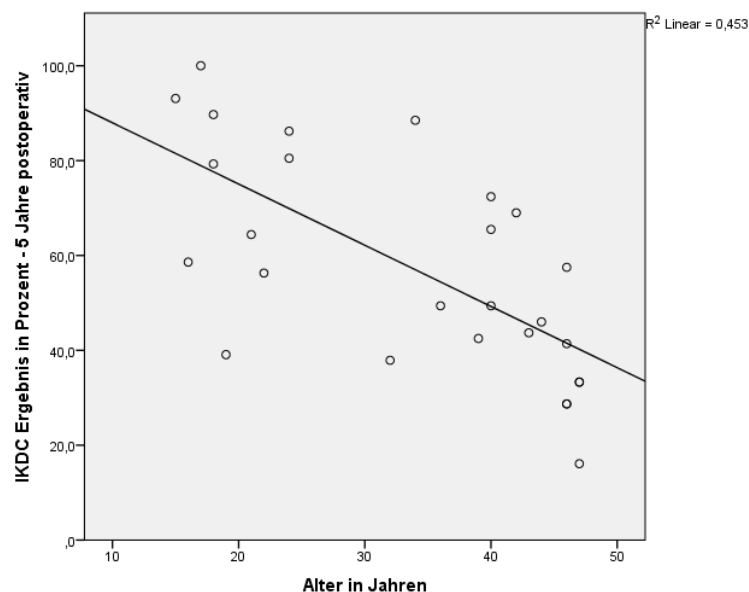


Diagramm 14: IKDC [5 Jahre postoperativ, lineare Regression in Abhängigkeit von der Variable „Alter“]

Abgesehen vom IKDC Ergebnis vier Jahre postoperativ ergaben sich Korrelationen bei der linearen Regression:

- 3 und 2 Jahre postoperativ mit $p < 0,001$
- 1 und 0,5 Jahre $p < 0,01$

Fazit: Das Alter scheint eine relevante Variable für den Therapieerfolg zu sein. Ältere Patienten (über 35 Jahre) schnitten bei beiden untersuchten klinischen Scores zum Teil signifikant schlechter ab als die jüngeren. Im Vergleich zu anderen Studien (z. B. ⁽¹⁰⁾) konnte dieser signifikante Unterschied in der linearen Regression bestätigt werden.

In der nächsten Untersuchung sollte ermittelt werden, ob sich Kinder, bzw. Jugendliche unter 18 Jahren von Erwachsenen über 18 Jahren signifikant bezüglich ihrer klinischen Ergebnisse voneinander unterscheiden (s. tab. Anhang, Anlage Ergebnisteil).

20 Patienten (14,2%) entfielen auf die Gruppe der unter 18 jährigen, wohingegen 121 Patienten (85,8%) über 18 Jahre alt waren. Bei dieser Unterteilung ist bereits eine signifikante Abweichung des IKDC Wertes der Gruppe über 18-jähriger von der Gruppe unter 18-jähriger ein halbes Jahr nach Operation zu erkennen ($p < 0,05$). Dieser Unterschied bleibt signifikant ($p < 0,01$) - wieder abgesehen vom vierten Jahr post operationem. Nach fünf Jahren erzielten fünf Patienten unter 18 einen IKDC Score von 84,1%, wohingegen 22 Patienten, welche über 18 Jahre alt waren, auf 51,4%, kamen.

Fazit: Untergliedert man die Patienten hinsichtlich ihres Alters in Jugendliche (< 18 Jahre) und Erwachsene (> 18 Jahre), so fallen die Werte der jüngeren Patientengruppe signifikant besser aus als die der Erwachsenen. Dieses Untersuchungsergebnis bestätigt der Behandlungsmethode MACT gute Erfolgsaussichten bei jungen Patienten.

In den Diagrammen 38 - 40 (s. tab. Anhang, 7.3) wird der Verlauf der klinischen Parameter bei Patienten zwischen 40 und 60 Jahren ($n = 63$) dargestellt. Besonders der Ruheschmerz nimmt in dieser Untersuchung ab. Auch der IKDC Wert zeigt eine statistisch signifikante Besserung der Werte. Der Zustand ein halbes Jahr nach Operation weist mit 43,7 Prozentpunkten im Median ($n = 55$; SD 17,4) einen signifikanten Zuwachs im Vergleich zu 36,8 Punkten präoperativ ($n = 63$; SD 18,8) auf ($p = 0,002$). Und auch nach fünf Jahren ($n = 13$) hält sich der Median mit 43,7 Punkten (SD 17,3) – verglichen mit dem voroperativen Zustand – auf einem signifikant besserem Level ($p = 0,046$).

Fazit: Auch Patienten in einem Alter zwischen 40 und 60 Jahren profitierten von einer MACT. Vor allem besserte sich hierbei der Schmerz in Ruhe.

3.2.3 Body Mass Index – BMI

Die untersuchten Patienten wogen im Mittel 79,5 kg (SD 15,5) bei einer durchschnittlichen Größe von 1,75 m (SD 0,10). Dies ergab einen BMI von 26,0 kg/m² (SD 4,24). Ähnlich zu der Untersuchung des Alters als Einflussfaktor für die klinischen Nachsorgeergebnisse, wurden auch hinsichtlich des BMI zuerst zwei Gruppen gebildet. Laut Definition reicht das Normalgewicht bis zu einem BMI von 25 kg/m². Patienten mit Werten darüber werden als (prä)adipös bezeichnet (s. tab. Anhang, 7.3, Tabelle 9). Diese Trennlinie sollte als Hilfe für die Gruppeneinteilung im Folgenden dienen. Patienten unterhalb eines BMI von 25 kg/m² wurden der einen Gruppe zugewiesen, Patienten mit höherem BMI gehörten der anderen Gruppe an.

Bei 75 Patienten (53,2%) ließ sich ein BMI ermitteln, der höher als 25 kg/m² war. 66 Patienten (46,8%) kamen auf einen BMI unterhalb von 25 kg/m².

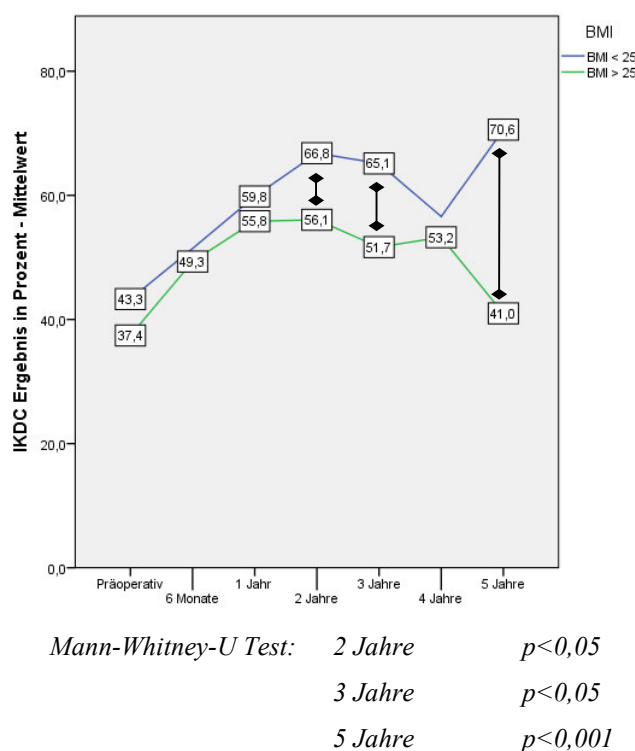


Diagramm 15: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach BMI (>/< 25 kg/m²)]

Bei dieser Einteilung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zwei, drei (p < 0,05) und fünf (p < 0,001) Jahre postoperativ.

Die lineare Regressionsanalyse ergab gleichfalls eine Korrelation des BMI mit dem IKDC fünf Jahre nach Operation ($p < 0,01$), wobei $R^2 = 0,243$ keinen hohen Wert für eine lineare Abhängigkeit indizierte. Des Weiteren korrelierten die IKDC Werte zwei ($p < 0,05$) und drei ($p < 0,01$) Jahre mit dem BMI.

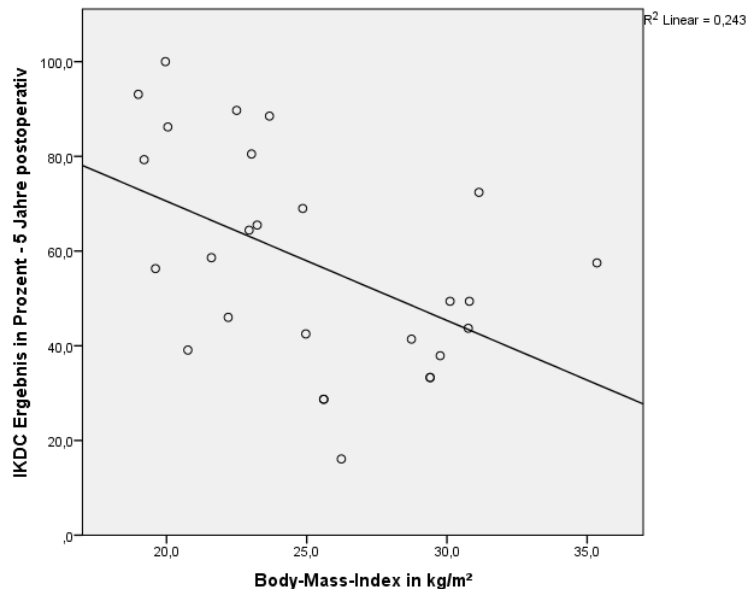
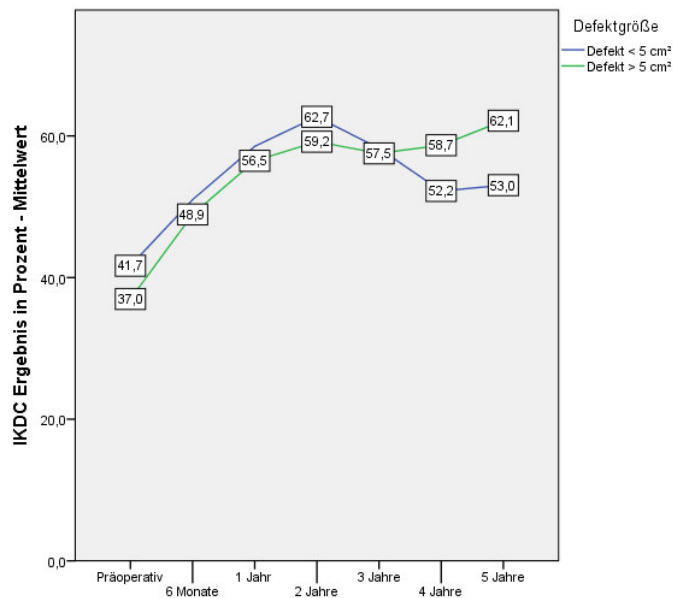


Diagramm 16: IKDC [5 Jahre postoperativ, lineare Regression in Abhängigkeit von der Variable „BMI“]

Fazit: Die Höhe des Body-Mass-Index korrelierte negativ mit dem Ergebnis fünf Jahre postoperativ nach MACT. Je übergewichtiger die Patienten bei der Operation waren, desto schlechtere Ergebnisse zeigten sie im Verlauf der Nachsorge.

3.2.4 Defektgröße

Die mittlere Größe aller Defekte betrug $5,02 \text{ cm}^2$ (SD $2,61$), wobei der kleinste Defekt mit $0,5 \text{ cm}^2$ und der größte mit $15,0 \text{ cm}^2$ vermessen wurde. Auch hier wurden zwei Gruppen gebildet, welche miteinander verglichen wurden. In die erste wurden Defekte, die kleiner als 5 cm^2 ($n = 96$, $68,1\%$) waren, eingegliedert, in die zweite Defekte mit einem Durchmesser über 5 cm^2 ($n = 45$, $31,9\%$).



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 17: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Defektgröße (>/< 5 cm²)]

Statistisch ausgewertet ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Die logistische Regression lieferte mit einem p-Wert von 0,334 und $R^2 = 0,037$ keinen signifikanten, korrelativen Einfluss der Defektgröße auf das IKDC Ergebnis.

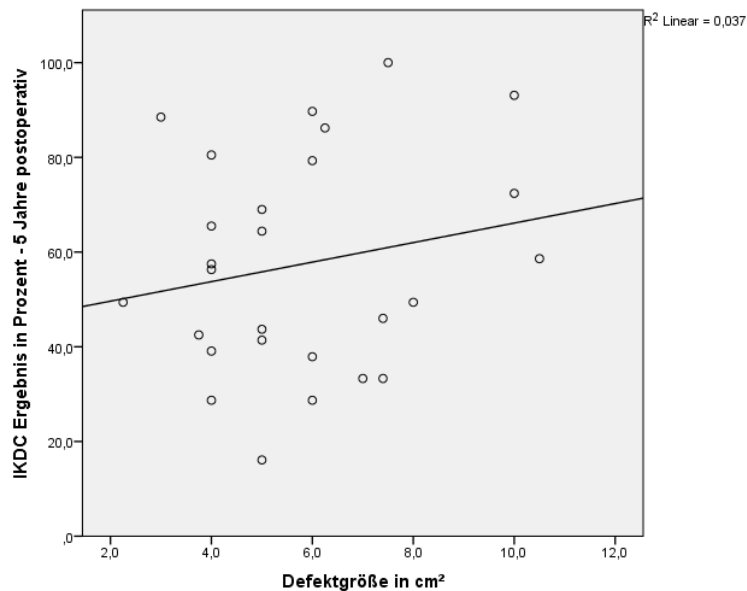


Diagramm 18: IKDC [5 Jahre postoperativ, lineare Regression in Abhängigkeit von der Variable „Defektgröße“]

Fazit: Die Defektgröße zeigte keinen Einfluss auf das Ergebnis einer MACT.

3.2.5 Ätiologie

Hinsichtlich der Ätiologie wurden vier Gruppen unterschieden:

Tabelle 10: Einteilung der Ätiologie in vier Gruppen

Ätiologie	Anzahl an Patienten
Osteochondrosis dissecans (OD)	n = 18, 12,8%
Akutes Trauma (< 1 Jahr)	n = 15, 10,6%
Altes Trauma (> 1 Jahr)	n = 37, 26,2%
Chronisch/Unklar	n = 71, 50,4%

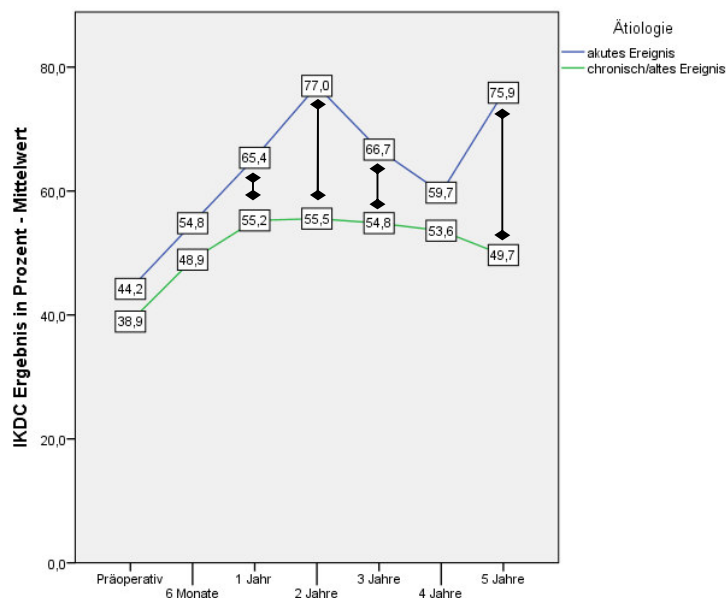
Die Einteilung eines Patienten in die jeweilige Gruppe erfolgte durch Studium der ausgehängten Fragebögen und aller Arztbriefe und OP-Berichte, welche sich im Archiv des Klinikums Großhadern befanden.

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen Ätiologie und Therapieausgang besser eruieren zu können, wurden die Gruppen „OD“ und „akutes Trauma“, welche beide ein akutes Geschehen darstellen, zusammengefasst und mit der Gruppe der länger zurückliegenden/unklaren Ursachen („altes Trauma“ und „unklar/chronisch“) verglichen.

Tabelle 11: Einteilung der Ätiologie in zwei Gruppen

Ätiologie	Anzahl an Patienten
Akutes Ereignis	n = 33, 23,4%
Chronisch/altes Ereignis	n = 108, 76,6%

Somit wurde eine Einteilung in akutes Ereignis (OD und akutes Trauma, n = 33, 23,4%) und chronisch/altes Ereignis (n = 108, 76,6%) getroffen.



Mann-Whitney-U Test:	1 Jahr	$p < 0,05$
	2 Jahre	$p < 0,001$
	3 Jahre	$p < 0,05$
	5 Jahre	$p < 0,01$

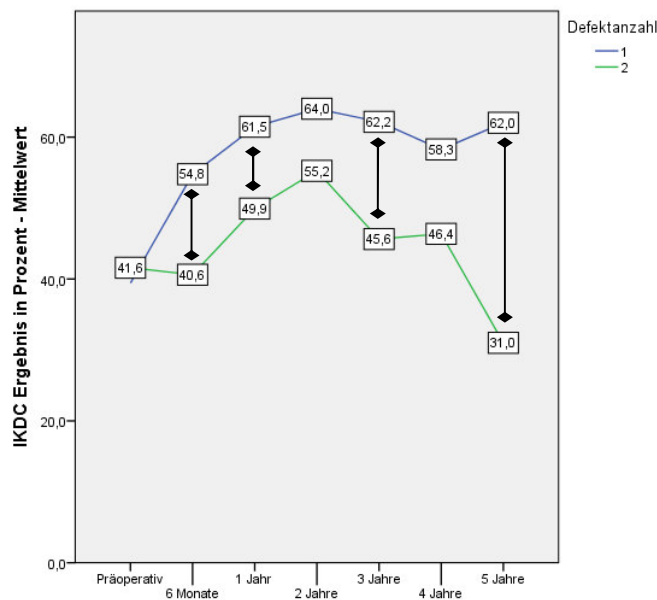
Diagramm 19: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Ätiologie (akut / chronisch)]

In diesem Diagramm ist zu sehen, dass die akuten Ereignisse zu jedem Zeitpunkt besser abschneiden als die chronischen, bzw. alten Ereignisse. Signifikante Unterschiede ergaben die statistischen Tests zu den Zeitpunkten ein Jahr ($p < 0,05$), zwei ($p < 0,001$), drei ($p < 0,05$) und fünf Jahren ($p < 0,01$).

Fazit: Knorpeldefekte, welche auf einem akuten Geschehen beruhten, wiesen signifikant bessere Ergebnisse auf als chronische Defekte, bzw. Defekte unklarer Ätiologie.

3.2.6 Defektanzahl

93 Patienten wurden an einem Knorpeldefekt ($n = 93$, 66,0%) mit einer MACT versorgt, 24 Patienten an zwei Defekten ($n = 48$, 34,0%).



Mann-Whitney-U Test:

6 Monate	$p < 0,001$
1 Jahr	$p < 0,01$
3 Jahre	$p < 0,01$
5 Jahre	$p = 0,001$

Diagramm 20: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Defektanzahl (1 Defekt / 2 Defekte)]

Man sah zu jedem Zeitpunkt deutlich bessere Ergebnisse der Patienten, die nur einen Knorpeldefekt zu therapieren hatten, im Vergleich zu denen, die zwei Defekte aufwiesen. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse zeigten sich bei den klinischen Nachuntersuchungen ein halbes Jahr ($p < 0,001$), ein Jahr ($p < 0,01$), drei ($p < 0,01$) und fünf Jahre ($p = 0,001$) postoperativ.

Fazit: Operationen an einem Defekt schnitten signifikant besser ab als Operationen an zwei Defekten.

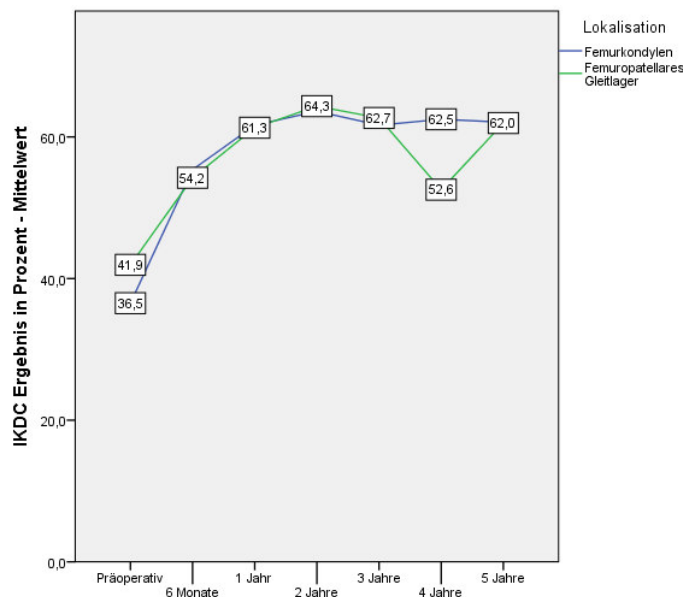
3.2.7 Lokalisation

Bei den Patienten wurden an vier unterschiedlichen Stellen im Kniegelenk Knorpelläsionen diagnostiziert. Um eine Verzerrung des Ergebnisses zu vermeiden, wurden Patienten mit zwei Defekten bei dieser Auswertung ausgeschlossen. Somit waren die beiden Hauptgruppen Defekte an der medialen Femurkondyle ($n = 37$, 39,8%) und retropatellare Defekte ($n = 48$, 51,6%). Zusätzlich wurden noch isolierte Knorpeldefekte an der lateralen Femurkondyle ($n = 6$, 6,4%) und an der Trochlea ($n = 2$, 2,2%) operiert.

Die vier Gruppen wurden in zwei vergleichbare unterteilt; zum einen „Femurkondylen“ zum anderen „femuropatellares Gleitlager“. In der erstgenannten wurden die Defekte an der latera-

len und medialen Femurkondyle zusammengefasst ($n = 43, 46,2\%$), in der zweiten die Defekte retropatellar und trochlear ($n = 50, 53,8\%$).

Nach statistischer Evaluation der Ergebnisse stellte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den beiden Gruppen heraus.

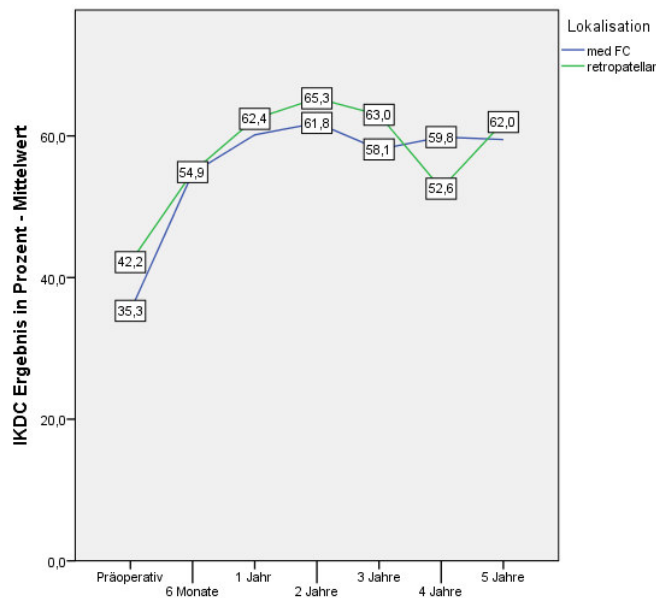


Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 21: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Lokalisation (Femurkondylen / Femuropatellares Gleitlager)]

Fünf Jahre nach Operation erzielten Patienten mit Defekten an den Femurkondylen ebenso wie Patienten mit Defekten im femuropatellaren Gleitlager einen mittleren IKDC Score von 62,0%.

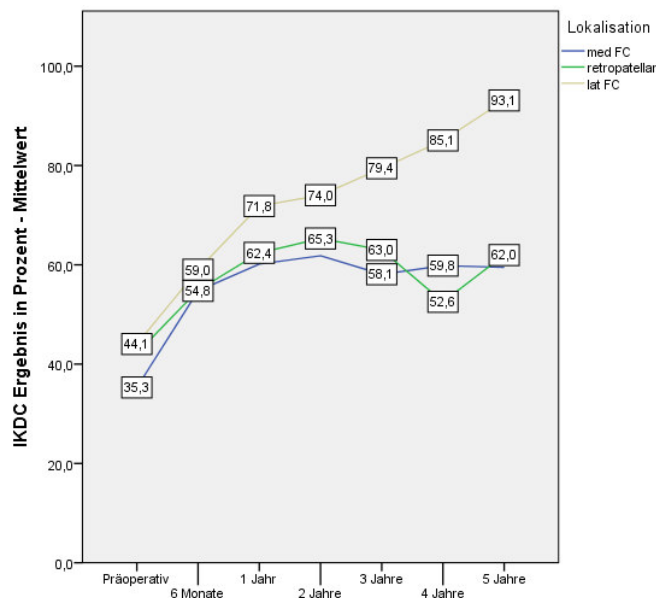
Verglich man, wie in der Literatur üblich, nur die Lokalisationen „mediale Femurkondyle“ und „retropatellar“ miteinander, so zeigten sich auch dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede.



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 22: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Lokalisation (med FC / retropatellar)]

Teilte man die femoralen Defekte in medial und lateral auf und verglich diese Gruppen zusätzlich mit den retropatellaren Defekten mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests, zeigt sich ein besseres Abschneiden der lateralen Defekte, jedoch ohne Signifikanz ($p > 0,05$).



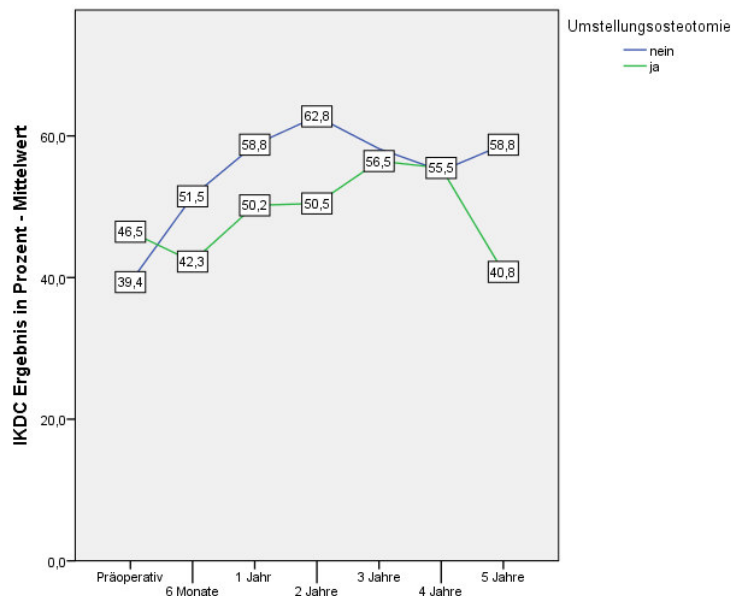
Kruskal-Wallis-Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 23: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Lokalisation (med FC / lat FC / retropatellar)]

Fazit: Die Lokalisation der Defekte war für das Ergebnis der MACT nicht entscheidend. In dieser Arbeit zeigten die retropatellaren Defekte 5 Jahre postoperativ das leicht bessere Ergebnis. Auffallend war die Tendenz, dass Defekte an der lateralen FC besonders gut abschnitten.

3.2.8 Umstellungsosteotomie

Um zu überprüfen, ob eine Umstellungsosteotomie die Ergebnisse der Patienten beeinflusst hat, wurden zwei entsprechende Gruppen, mit Umstellungsosteotomie ($n = 16$, 11,3%) und ohne HTO ($n = 125$, 88,7%), gebildet.



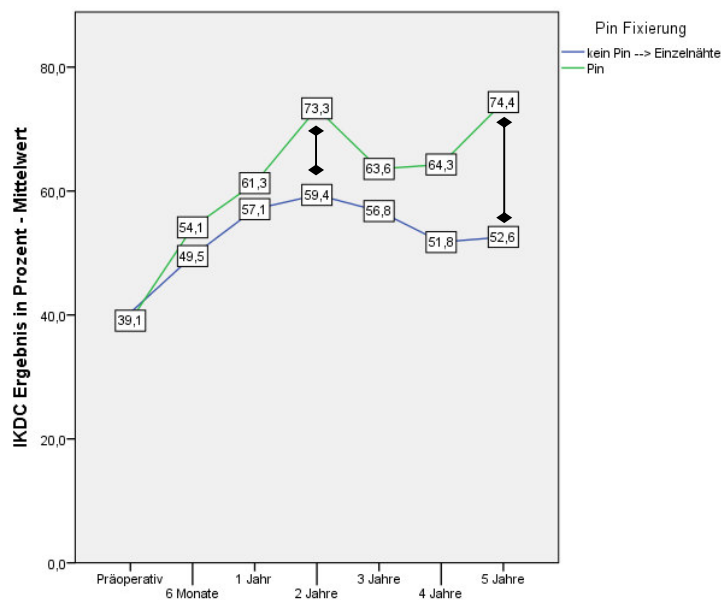
Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 24: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Umstellungsosteotomie (ja, $n = 16$ / nein, $n = 125$)]

Fazit: Eine Umstellungsosteotomie in Zusammenhang mit einer MACT zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Operationsergebnis.

3.2.9 Pin-Fixierung

Wurde keine stabile Knorpelschulter beim Einbringen des Transplantats erreicht, so bestand die Möglichkeit, das ausgestanzte Flies über kleine Pins zu fixieren. Dies geschah bei 23 Patienten (16,31%). Bei 118 Patienten (83,69%) wurde eine ausreichend stabile Deckung geschaffen und das Transplantat über Einzelknöpfe angenäht.



Mann-Whitney-U Test: 2 Jahre $p < 0,05$

5 Jahre $p < 0,05$

Diagramm 25: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Pinfixierung (kein Pin (Einzelnähte) / Pin)]

Diagramm 25 legt bessere Ergebnisse der mit Pin fixierten Transplantate zu jedem Nachsorgetermin dar. Statistisch signifikant waren die Ergebnisse zwei und fünf Jahre nach Operation ($p < 0,05$).

Die alleinige partielle Transplantatinsuffizienz als Revisionsgrund war in beiden Gruppen annähernd gleich. Zwei von 23 (8,7%) zeigten eine partielle Insuffizienz in der Gruppe mit Pinfixierung, zehn von 118 (8,5%) in der Gruppe mit Einzelknopfnahftfixierung.

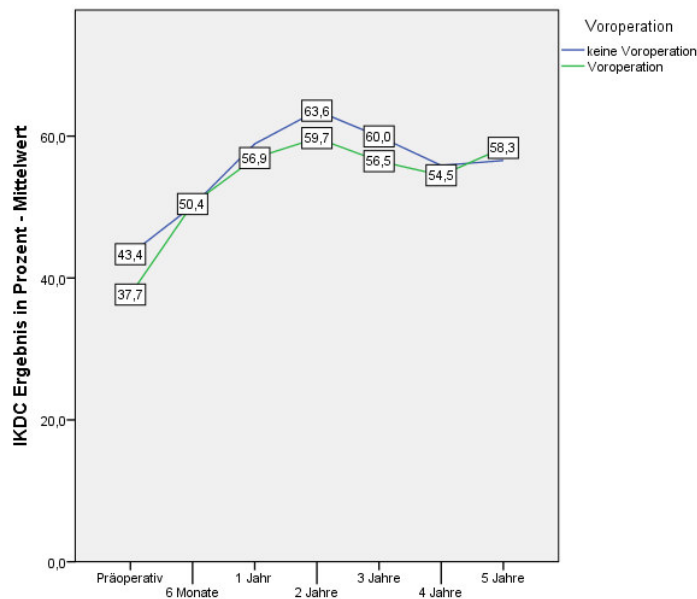
Fazit: Die Fixierung durch Pins schnitt in dieser Arbeit besser ab als die Gruppe mit Einzelknopfnahftfixierung. Der Grund dafür war unklar. Eine Vermeidung einer partiellen Transplantatinsuffizienz schien nicht ausschlaggebend.

3.2.10 Voroperationen

In der Anamnese der Patienten fanden sich häufig bereits stattgehabte Eingriffe am geschädigten Kniegelenk. 79 Patienten (56,03%) unterzogen sich vor Autologer Chondrozyten Transplantation einer Operation, 62 (43,97%) waren noch nicht zuvor operiert worden. Zu den hier gewerteten Eingriffen zählten:

Mikrofrakturierung, retrograde Anbohrung, Meniskusglättung, bzw. -teilresektion, Knorpelglättung, mediale Raffung, lateral Release, ACT, OATS, Umstellungsosteotomie, Spongiosaplastik, MPFL-Plastik.

Für die Untersuchung wurden Patienten mit Voroperation mit Patienten ohne Voroperation verglichen. Wertet man die beiden Gruppen hinsichtlich des IKDC Wertes über fünf Jahre aus, so lassen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede ermitteln.



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 26: IKDC [5 Jahre postoperativ geordnet nach Voroperation]

Separierte man aus der Gruppe der Voroperationen die Mikrofrakturierung, welche mit einer Anzahl von 20 durchgeführten Eingriffen (25,32%) einen gewichtigen Anteil in dieser Fraktion darstellte, so ließ sich auch im Kruskal-Wallis-Test zwischen drei unabhängigen Stichproben kein signifikanter Unterschied ermitteln. Auch wenn man nur „Mikrofrakturierung“ und „keine Voroperation“ miteinander verglich, fanden sich keine relevanten Abweichungen hinsichtlich des IKDC zwischen den Gruppen.

Fazit: Voroperationen am geschädigten Knie zeigten weder positiven noch negativen Einfluss auf das Ergebnis der MACT.

3.2.11 Revisionsoperationen

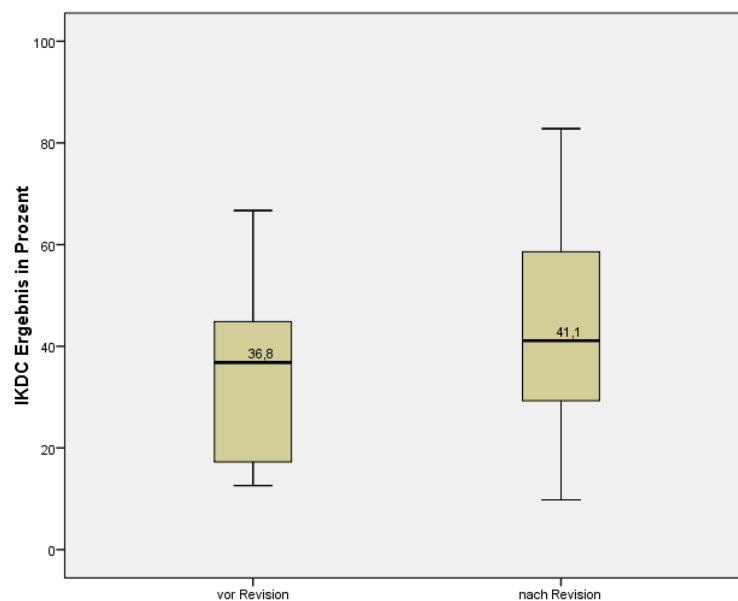
Bei 27 Patienten (19,1%) mussten Revisionsoperationen auf Grund von Komplikationen oder Therapieresistenz durchgeführt werden. Häufigster Grund für einen erneuten Eingriff war eine partielle Transplantatinsuffizienz ($n = 12$, 8,5%), welche mittels Mikrofrakturierung oder retrograder Anbohrung behandelt wurde. Acht Patienten (5,7%) mussten auf Grund einer Arthrofibrose mobilisiert werden (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Auflistung der Revisionsoperationen

Revisionsoperation	Anzahl	Prozent
KEINE	114	80,9
Arthrofibrose - Mobilisation/Lyse	8	5,7
Schmerzen - reASK	2	1,4
Partielle Insuffizienz - Mikrofrakturierung/retrograde Anbohrung	12	8,5
Gonarthrose - Umstellungsosteotomie	1	0,7
Infektion - Spülung	1	0,7
Transplantatinsuffizienz - reACT	1	0,7
KMÖ/-zyste - retrograde Anbohrung	2	1,4

Festzuhalten ist, dass bei der Mehrheit (80,9%) der operierten Patienten keine Revisionsoperation durchgeführt werden musste. War sie doch von Nöten, war die erste Revision durchschnittlich 1,34 Jahre (SD 1,15) nach MACT indiziert. Die Infektion (n = 1, 0,7%) als schwerwiegende Komplikation wurde 10 Tage (0,03 Jahre) nach Transplantatimplantation behandelt. Als späteste Komplikation trat nach 4,1 Jahren eine partielle Transplantatinsuffizienz auf, welche mit einer Mikrofrakturierung versorgt wurde.

Wertete man das letzte vor und das erste IKDC Ergebnis nach Revisionsoperation aus, wobei alle Arten der Revision zusammengefasst wurden, so ergab sich folgendes Diagramm.



Wilcoxon post hoc: vor Revision vs. nach Revision $p < 0,05$

Diagramm 27: IKDC [Alle Revisionen vorher/ nachher]

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$) zwischen den beiden Zeitpunkten. Vor der Revision kamen die Patienten auf einen IKDC Wert von 36,8% (SD 15,8), danach auf 41,1% (SD 21,0). Zu erwähnen ist, dass bei dieser Auswertung 20 Patienten eingeschlossen wurden. Bei den fehlenden sieben Patienten wurde entweder kein Ergebnis direkt vor oder direkt nach der Revision abgegeben.

Fazit: Bei der Mehrheit der Patienten war das Transplantat suffizient und es musste keine Revision durchgeführt werden. War eine Revision notwendig, profitierten die Patienten von dieser. Die häufigste Komplikation war die partielle Insuffizienz, welche mit einer Mikrofrakturierung behandelt wurde.

3.2.12 Mikrofrakturierung als Revisionsoperation bei partieller Transplantatinsuffizienz

Im Speziellen wurde der IKDC Verlauf bei den Patienten mit partieller Transplantatinsuffizienz betrachtet. Das Transplantat zeigt die Neigung, an den Rändern der Defektzone nicht fest genug einzuheilen (klinisch auch als schlechtes „bonding“ an den Rändern bezeichnet). Wenn es zu einer Transplantatinsuffizienz kommen sollte, löst sich das Chondrozytenregenerat oftmals an diesen Prädilektionsstellen partiell ab.

Als Revision wurde in diesen Fällen eine Mikrofrakturierung durchgeführt, von der die Patienten mehrheitlich profitierten. Das auf der folgenden Seite abgebildete Beispiel zeigt den Verlauf eines Patienten, hinsichtlich seines IKDC Wertes und zugleich der Entwicklung des zugehörigen Knochenmarködems (Bild 6). Der Zeitpunkt der Intervention war in diesem Beispiel zwischen zweitem und drittem Jahr nach MACT (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Verlauf IKDC und Knochenmarködem vor und nach Intervention

	Präoperativ	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
IKDC	34,5	93,1	95,4	59,4	71,3
KM-Ödem (absolut)		1,74	0,49	1,22	0,72
KM-Ödem (n. Welsch)		2	1	2	1

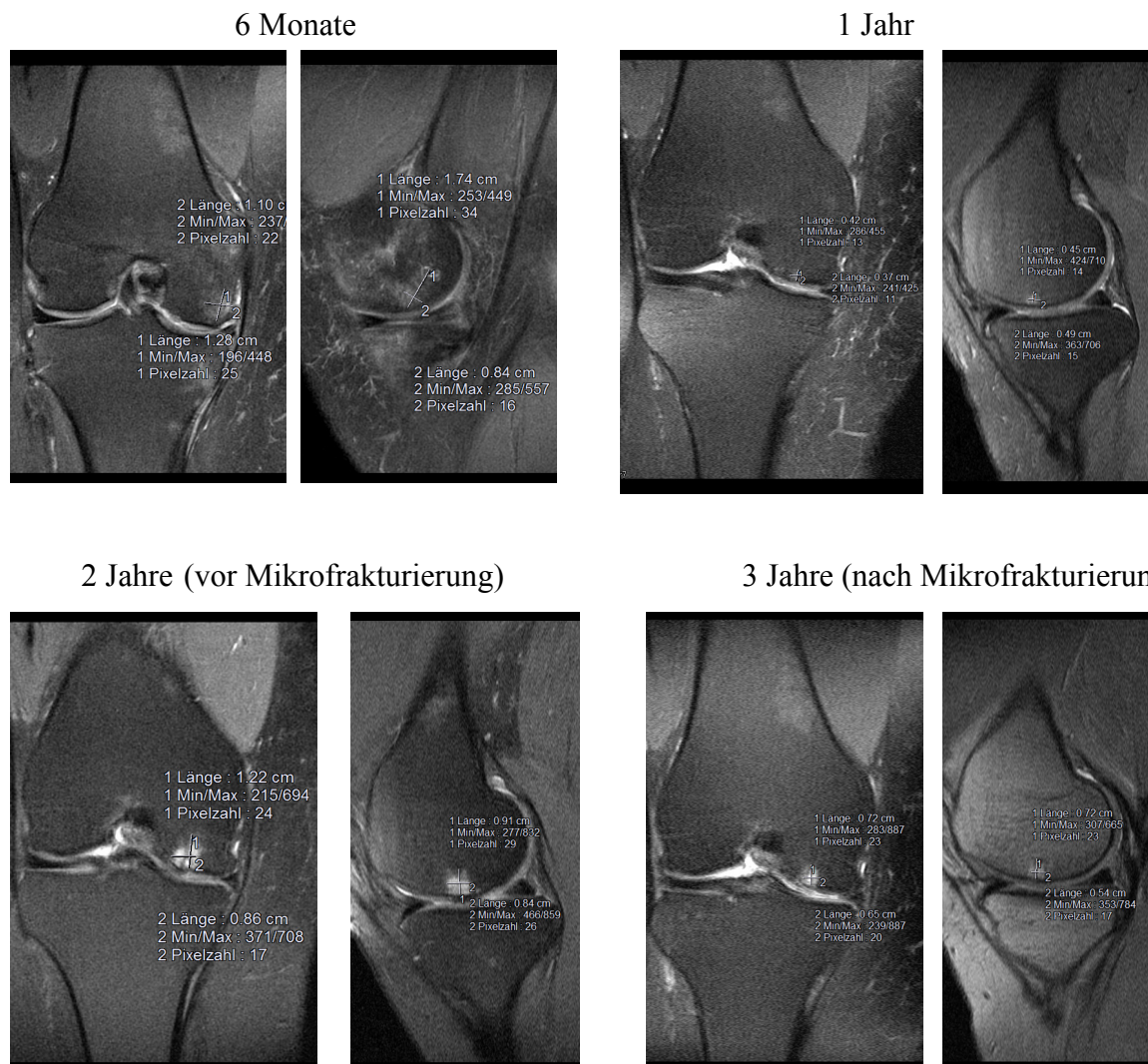
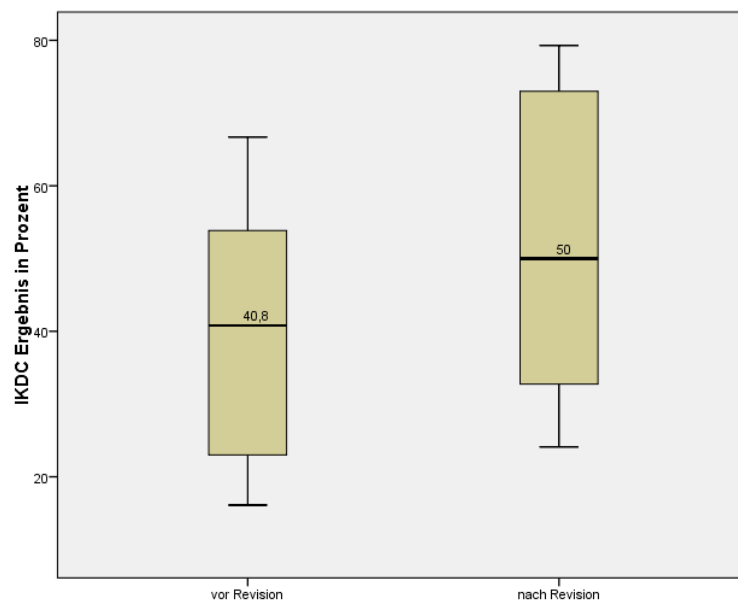


Bild 6: Verlauf des Knochenmarködems als Beispiel prä – und postinterventionell

Selektierte man die Patienten, welche eine Mikrofrakturierung als Revision erhalten hatten, und verglich deren letztes IKDC Ergebnis vor mit deren erstem nach der Revision, so erhielt man einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten ($n = 8$). Die fehlenden vier Patienten gaben entweder unmittelbar vor oder nach der Revision kein Ergebnis ab. Bei dieser Untersuchung wurde die Größenentwicklung des Knochenmarködems nicht statistisch ausgewertet. Es zeigte sich jedoch in der Betrachtung des Verlaufs ein Rückgang des Ödems postinterventionell.



Wilcoxon post hoc: vor Revision vs. nach Revision $p < 0,05$

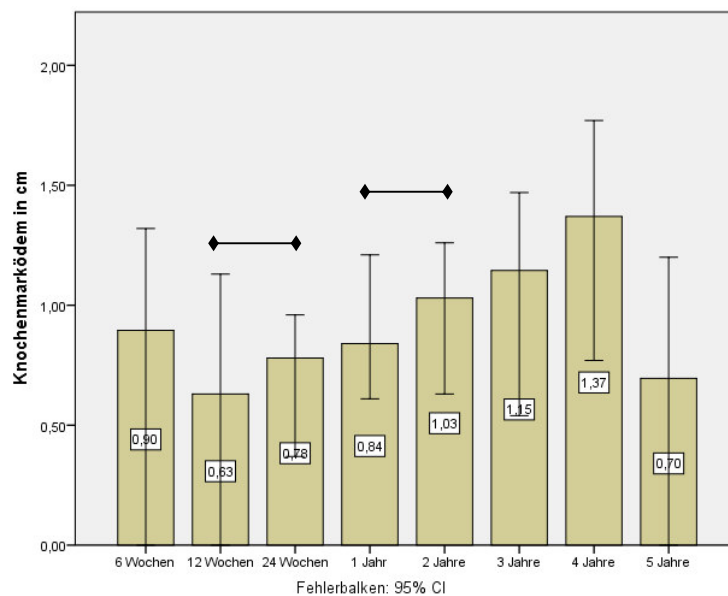
Diagramm 28: IKDC [Mikrofrakturierung als Revision vorher/ nachher]

Fazit: Bei 87,5% der Fälle ließ sich eine Besserung der Beschwerden (IKDC Score) nach Revisionseingriff wegen einer partiellen Transplantatinsuffizienz feststellen. Das IKDC Ergebnis verbesserte sich unmittelbar nach der Mikrofrakturierung als Revisionsoperation signifikant ($p=0,025$). Vor der Revision erzielten die betroffenen Patienten einen IKDC Score von 40,8% (SD 18,6), nach der Revision kamen sie auf 50,0% (SD 21,8). Jedoch war die Anzahl an untersuchten Patienten gering ($n = 8$).

3.3 Magnetresonanztomographie

Bei der Beurteilung der MRT-Bilder sollte besonders das Knochenmarködem, welches im postoperativen Verlauf unterhalb des behandelten Knorpeldefektes entstehen kann, beurteilt werden. Dazu wurden die Ödeme in verschiedenen Ebenen (frontal, sagittal, axial) vermessen und der größte Durchmesser vermerkt.

Diagramm 29 zeigt das Größenausmaß des Knochenmarködems im Verlauf über fünf Jahre.



Wilcoxon post hoc: 12 Wochen vs. 24 Wochen $p < 0,05$

 1 Jahr vs. 2 Jahre $p < 0,05$

Diagramm 29: Knochenmarködem [Größenausmaß im Verlauf; 5-Jahres-Follow-Up]

Zwischen sechs und zwölf Wochen war ein Abfall des Durchmessers von 0,90 cm (SD 1,12) auf 0,63 cm (SD 1,31) zu verzeichnen. Im Anschluss nahm das Ödem bis zu einer Größe von 0,78 cm (SD 1,06), bzw. 0,84 cm (SD 0,97) leicht zu. Nach zwei Jahren erfolgte ein Anstieg auf über 1 cm (SD 1,15) und weiter auf 1,15 cm (SD 1,22) bis zu einem Maximum vier Jahre nach Operation von 1,37 cm (SD 1,23). Danach fiel es fünf Jahre postoperativ auf 0,70 cm (SD 0,99) ab. Die Zunahme des Ödems zwölf Wochen gegenüber 24 Wochen und ein Jahr gegenüber zwei Jahren postoperativ war signifikant.

Eine Übersicht über den Verlauf des Knochenmarködems gemäß der Kategorisierung nach Welsch bietet Diagramm 30 (s. S. 57, von sechs Wochen bis fünf Jahre postoperativ).

Man sieht dabei, dass die diffusen Knochenmarködeme im Verlauf nicht mehr auftraten. Die meisten großen Ödeme (> 2 cm, Kategorie 3 und 4) fanden sich zwölf Wochen (26, 5%), drei (23,4%) und vier Jahre (25,0%) postoperativ. Zu den Zeitpunkten 24 Wochen (37,9%) und fünf Jahre (40,0%) gab es die meisten Patienten ohne Knochenmarködem.

Besonders in den ersten Wochen nach der Operation ließen sich aus dieser Erhebung jedoch keine Schlüsse hinsichtlich der Entwicklung eines Ödems ziehen. Auffällig war nämlich, dass zwölf Wochen nach Operation gleichfalls eine große Menge an Patienten ohne Knochenmarködem vorhanden waren (32,4%). Zu sehen ist jedoch auch bei dieser Untersuchung die Größenzunahme der Ödeme in den Jahren drei und vier postoperativ.

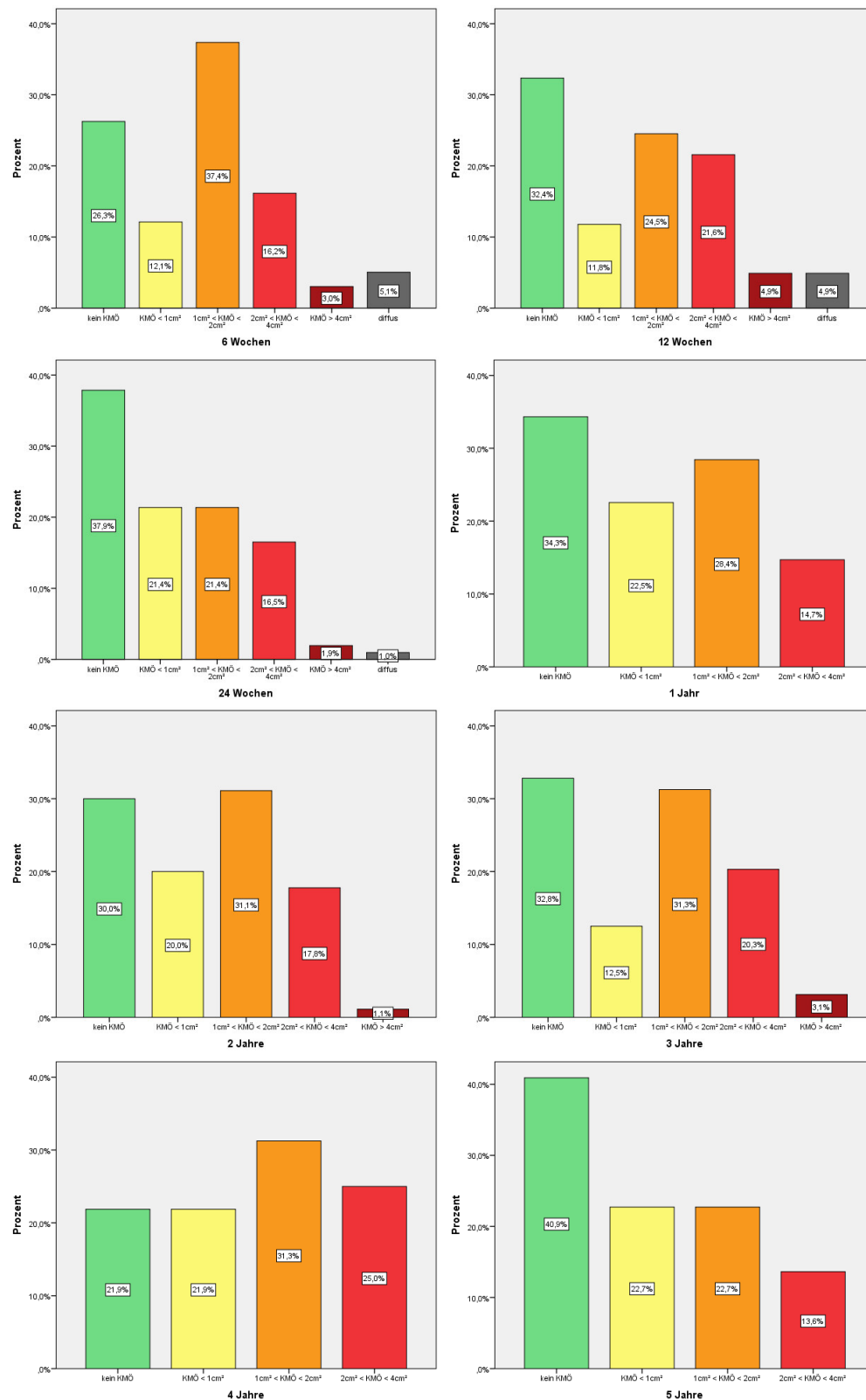
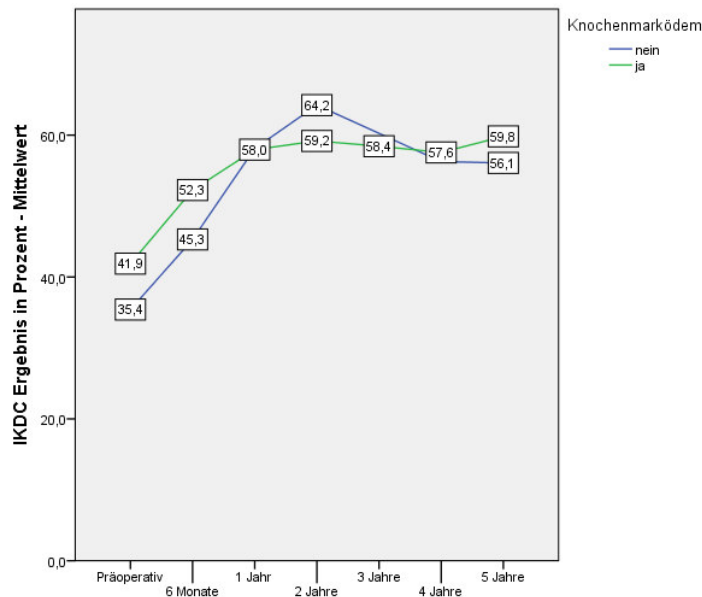


Diagramm 30: Knochenmarködem [Größenausmaß n. Welsch im Verlauf; 5-Jahres-Follow-Up]

Im Folgenden wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Unterscheidungsmerkmal war das Auftreten eines Knochenmarködems. Es gab 21 Patienten (17,5%), bei denen nie ein Knochenmarködem entstand, wohingegen bei 99 Patienten (82,5%) mindestens

bei einer Untersuchung ein Ödem zu vermerken war. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihres IKDC zu den jeweiligen Zeitpunkten verglichen.

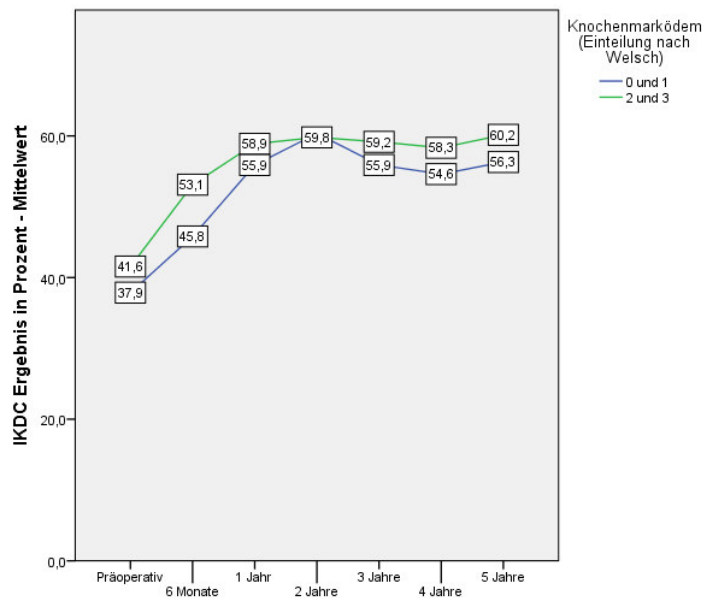


Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 31: Knochenmarködem [vorhanden / nicht vorhanden; IKDC: 5-Jahres-Follow-Up]

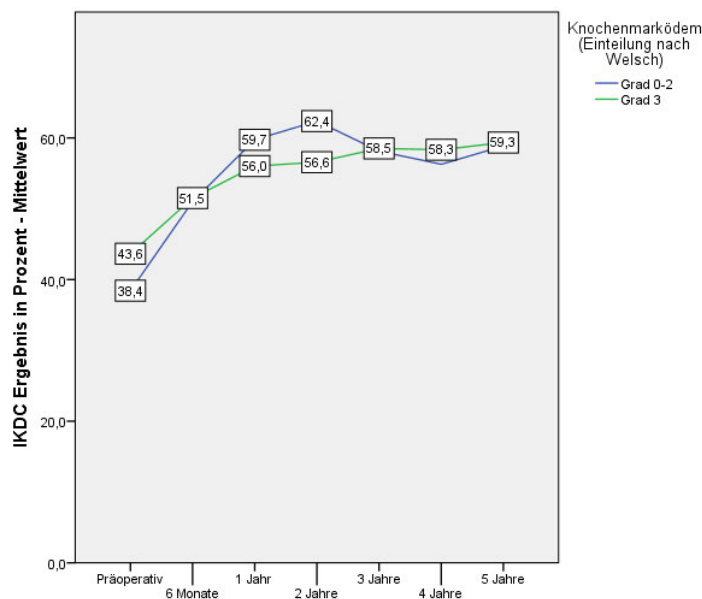
Diagramm 31 zeigt, dass die Patienten mit Knochenmarködem hinsichtlich Ihres gemittelten IKDC Wertes anfangs und vier, bzw. fünf Jahre nach Operation sogar besser abschneiden als die ohne. Dieser Unterschied ist jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. Patienten ohne Ödem kamen im fünf Jahre postoperativ erhobenen IKDC Score auf 56,1%, Patienten mit auf 59,8%.

Auch wenn eine andere Einteilung der Gruppen gewählt wurde, zeigte sich ein ähnliches Bild. Fügt man die Gruppe „kein Knochenmarködem“ mit der Gruppe 1 nach Welsch ($\text{KMÖ} < 1 \text{ cm}^2$) zusammen und zugleich die Gruppen 2 und 3 ($\text{KMÖ} > 1 \text{ cm}^2$), so fand sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Graphen. Gleiches galt für die Einteilung Gruppe 0 – 2 ($0 < \text{KMÖ} < 2 \text{ cm}^2$) versus Gruppe 3 ($\text{KMÖ} > 2 \text{ cm}^2$).



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 32: Knochenmarködem [Gruppe 0 und 1 / Gruppe 2 und 3 n. Welsch; IKDC: 5-Jahres-Follow-Up]



Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 33: Knochenmarködem [Gruppe 0, 1 und 2 / Gruppe 3 nach Welsch; IKDC: 5-Jahres-Follow-Up]

Nach fünf Jahren wiesen noch 13 Patienten ein Knochenmarködem subchondral auf (59,1%) im Gegensatz zu 9 ohne Knochenmarködem (40,9%).

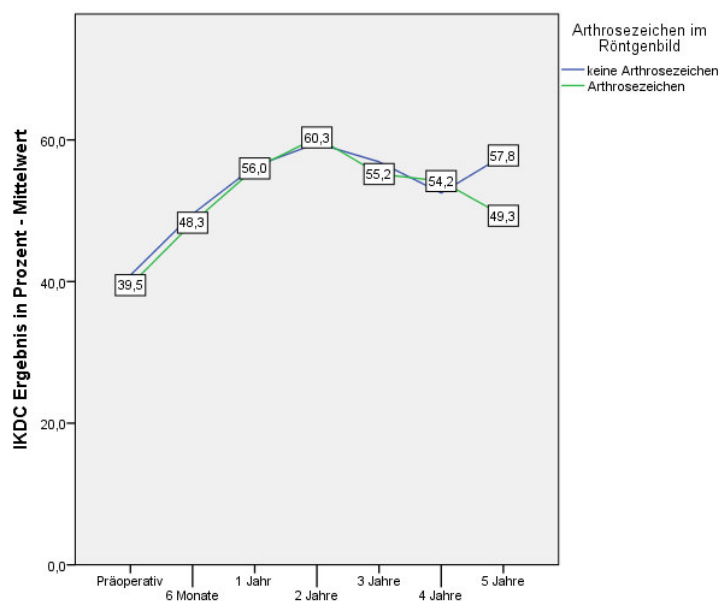
Fazit: Die Entwicklung des Knochenmarködems stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit der postinterventionellen Entwicklung des IKDC-Scores. Somit ließ das Ausmaß des Knochenmarködems in dieser Arbeit keine Rückschlüsse auf den klinischen Zustand und die weitere Entwicklung des Patienten zu.

3.4 Röntgenologische Untersuchung auf präarthrotische Zeichen

Für diese Auswertung wurden die präoperativen Röntgenaufnahmen der untersuchten Patienten im digitalen Archiv betrachtet und hinsichtlich Vorhandenseins arthrotischer Veränderungen überprüft. Als solche galten Gelenkspaltverschmälerung, Sklerosierung, osteophytäre Anbauten und Geröllzysten. Da nach abschließender Begutachtung der Auswertung mehr als die Hälfte der Patienten keine und der Rest meist nur einen Punkt der arthrotisch bedingten degenerativen Veränderungen aufwiesen, wurden lediglich zwei Gruppen gebildet.

Patienten, die mindestens eine dieser Veränderungen aufwiesen, wurden in die Gruppe „Arthrosezeichen“ integriert. Diese wurden dann gegenüber der Gruppe „keine Arthrosezeichen“ hinsichtlich ihrer klinischen IKDC Ergebnisse und des Auftretens, bzw. des Verlaufs eines Knochenmarködems getestet.

Somit wurden 38 Patienten (27,0%) zur Gruppe mit Zeichen einer präarthrotischen Veränderung gezählt und 80 Patienten (56,7%) zu der Gruppe ohne sichtbare Veränderungen. Bei 23 Patienten (16,3%) konnten keine präoperativen Aufnahmen gefunden werden.

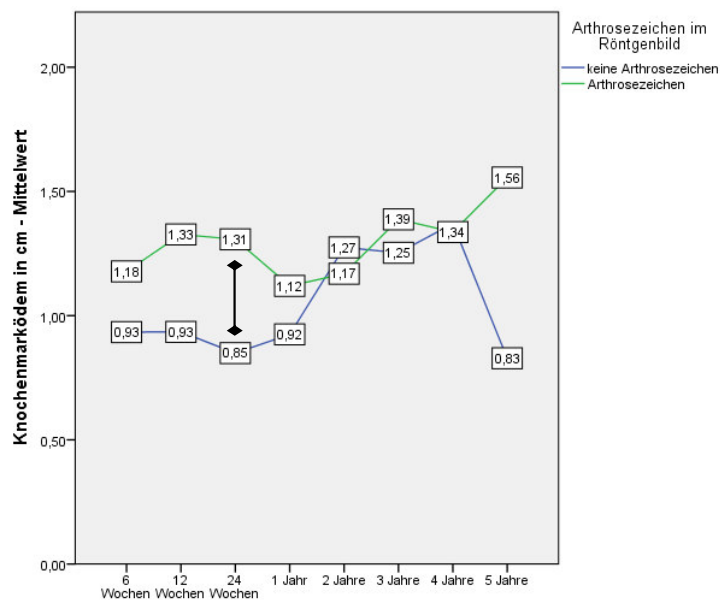


Mann-Whitney-U Test: zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$

Diagramm 34: Arthrosezeichen [vorhanden / nicht vorhanden; IKDC: 5-Jahres-Follow-Up]

Es bestand, was den Verlauf der IKDC Ergebnisse betraf, kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Fünf Jahre nach Operation schnitt die Gruppe ohne Veränderungen mit im Mittel 57,8 besser ab als die Gruppe mit Veränderungen, welche auf 49,3 Punkte im Mittel kam. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,516$).

Betrachtete man nun die Entwicklung des Knochenmarködems unterhalb der behobenen Defektzone zwischen den beiden Gruppen, so ergab sich folgende graphische Darstellung.



Mann-Whitney-U Test: 24 Wochen $p < 0,05$

Diagramm 35: Arthrosezeichen [vorhanden / nicht vorhanden; KMÖ: 5-Jahres-Follow-Up]

Es wird deutlich, dass das Knochenmarködem zu beinahe jedem Zeitpunkt einen geringeren Durchmesser bei dem Kollektiv ohne Arthrosezeichen aufwies. Dieser Unterschied war jedoch nur zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Operation statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Vermessung der Beinachse und Auswirkungen eventuell vorhandener Fehlstellungen auf die Ergebnisse postoperativ wurden in dieser Arbeit nicht mehr statistisch ausgewertet.

Fazit: Präoperativ vorhandene Arthrosezeichen zeigten keine Auswirkungen auf den Verlauf des klinischen Ergebnisses nach MACT. (Prä-)Arthrotische Veränderungen korrelierten nicht mit einem schlechteren IKDC Ergebnis. Patienten mit Arthrosezeichen entwickelten jedoch größere Knochenmarködeme als Patienten ohne arthrotische Veränderungen.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie wurde mit dem Ziel verfasst, die mittelfristigen Ergebnisse einer Matrix gestützten Autologen Chondrozyten Transplantation auszuwerten.

Klinische Parameter wurden durch einen achtseitigen Fragebogen erfasst, welcher verschiedene international anerkannte Scores beinhaltetete.

Besonderes Augenmerk wurde bei dieser Arbeit auf das subchondrale Knochenmarködem gelegt, dessen Entwicklung postoperativ mittels kernspintomographischer Bildgebung verfolgt wurde. Dazu wurden die Ausmaße des Ödems in metrischer Skalierung (z.B. 1,93 cm) und in einer Skala nach Welsch betrachtet. Mittels dieser Evaluation sollte ein Zusammenhang zwischen Größenausmaß des Ödems und Verlauf klinischer Parameter untersucht werden. Es konnte jedoch keine relevante Auswirkung der einen Variablen auf die andere festgestellt werden.

Für die Bestimmung des Arthrosegrades wurde ein modifizierter Kellgren & Lawrence-Score (s. tab. Anhang, 7.4) benutzt, wobei letzten Endes nur eine Unterteilung zwischen Vorhandensein und Fehlen präarthrotischer Veränderungen vorgenommen wurde. Da arthrotisch bedingte Knorpelläsionen ein Ausschlusskriterium für die Behandlung mittels einer MACT darstellen, waren – wenn vorhanden - nur geringe präarthrotische Anomalien zu vermerken. Somit wunderte es nicht, dass beide Gruppen im Verlauf keine signifikant unterschiedlichen klinischen Ergebnisse erzielten.

Die Mehrheit der mit einer MACT versorgten Patienten war auch 5 Jahre nach der Operation mit dem Gesamtergebnis zufrieden. Sie waren in der Lage, mit dem betroffenen Gelenk alle, bzw. fast alle gewünschten Bewegungen durchzuführen und besonders auch zyklischen Sportarten, wie Schwimmen oder Radfahren, problemlos nachzugehen. Die Erhöhung der Lebensqualität, sowohl durch Abnahme von Schmerzen in Ruhe und während Bewegung als auch durch Verbesserung der Beweglichkeit, wurde gleichfalls durch die positive Entwicklung der beiden klinischen Scores IKDC und VAS verdeutlicht.

Ähnlich der in der Einleitung erstellten Gliederung, welche Ursachen für die Entstehung, bzw. die Progredienz arthrotischer Veränderungen auflistete, konnten nun bestimmte Variablen hervorgehoben werden, welche den Einfluss des Therapieerfolgs einer MACT bestimmen. Bei den individuellen Kriterien waren besonders das Alter, der BMI, die Ätiologie und die Defektanzahl als zu beachtende Variablen für die postoperative Entwicklung zu nennen; wo-

hingegen die Lokalisation des Knorpeldefekts oder Voroperationen keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg nahmen. Somit barg eine Behandlung mit einer MACT die höchsten Erfolgsaussichten bei jungen, normalgewichtigen Patienten, welche sich einen durch ein akutes Trauma bedingten Knorpeldefekt im Kniegelenk zugezogen hatten. Jedoch konnten auch ältere Patienten davon profitieren; beispielsweise Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren, bei welchen womöglich frühzeitig Totalendoprothesen eingebracht werden würden.

4.2 Diskussion der postoperativen Nachsorge

In Studien werden verschiedene Vorgehensweisen der nachoperativen Behandlung femoraler Knorpeldefekte beschrieben, wobei besonders auf die Zeit bis zur vollen Gewichtsbelastung eingegangen wird. Unterschieden wird dabei zwischen Fällen, bei denen bereits nach acht Wochen volle Belastung auf das Gelenk ausgeübt wird und solchen, bei denen elf Wochen gewartet wird, bis volle Belastung erlaubt ist.

In einer Studie wurde das „accelerated load bearing“ (volle Belastung bereits nach acht Wochen), als die bessere Vorgehensweise hervorgehoben. Patienten berichteten von weniger Knieschmerzen und verbesserter Funktion, und Untersuchungen ergaben keine Komplikationen am Transplantat. Jedoch wurden in diesem Fall nur die kurzfristigen Ergebnisse betrachtet (zwölf Wochen) (¹¹⁹). Gleichfalls brachte eine weitere Studie, welche 5-Jahres-Ergebnisse verglich, leichte Vorteile des schnelleren Belastungsaufbaus zu Tage (¹²⁰).

Welche Vorgehensweise letztendlich als die bessere angesehen werden kann, scheint jedoch noch nicht endgültig geklärt zu sein. Eine dritte Studie über 2-Jahres-Ergebnisse kam zu dem Schluss, dass eine langsame Belastungssteigerung gleiche klinische Ergebnisse im Vergleich zu einer zügigen Belastungssteigerung liefert (¹¹⁸).

Die postoperative Vorgehensweise der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation in Großhadern reiht sich mit Vollbelastung nach neun Wochen eher in die Gruppe der zügigen Belastungssteigerung ein.

Zu beachten ist jedoch, dass sich Patienten nicht frühzeitig sportlich ausbelasten sollten. So zeigte eine Analyse des Patientguts aus dieser Studie, welches ihre sportliche Tätigkeit bis zu zwölf Monate nach einer MACT einschränkte, nach 24 Monaten bessere klinische Ergebnisse im Vergleich zu Patienten, welche sich frühzeitig ausbelasteten (¹²¹).

4.3 Diskussion der klinischen Scores

4.3.1 ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000 (IKDC Subjektive knee Evaluation Form)

Der IKDC Score birgt laut mehreren Studien die Möglichkeit, Ergebnisse verschiedener Behandlungsverfahren valide und mit hoher Reproduzierbarkeit darzustellen (^{139, 140, 141}). So ist dieser Score effizient in der Lage, physische Beeinträchtigung reliabel wiederzugeben. Emotionale Belange können jedoch nicht gut abgebildet werden (¹⁴²). Im persönlichen Gespräch mit Patienten wurde genau dieser Punkt bemängelt. Zwar könnte man die Funktionalität des operierten Kniegelenks gut eingliedern, jedoch kann man eher weniger darauf eingehen, wie sehr den jeweiligen Patienten eine gewisse Einschränkung im Alltag belastet. Dies scheint jeder Patient individuell unterschiedlich zu beurteilen.

In dieser Arbeit konnte eine signifikante Verbesserung des IKDC Wertes zwischen präoperativem und fünf Jahre postoperativem Zustand ermittelt werden. Dieses Ergebnis gliedert sich in eine Reihe vergleichbarer Studien ein, welche sich mit der Evaluation der mittelfristigen Ergebnisse nach MACT Operation befassen haben.

Marlovits S. et al. kamen bei einem Kollektiv von 21 Patienten und 24 Transplantaten zu einem klaren Anstieg des IKDC Wertes von 30,1 auf 74,3 Prozentpunkten. Dabei verbesserte sich der Score am meisten von präoperativ, ca. 30 Punkte, zu einem Jahr postoperativ, ca. 60 Punkte. Der Abfall des IKDC Ergebnisses zwischen zweitem und viertem Jahr, wie er in dieser Arbeit festgestellt wurde (s. 3.1.5), konnten Marlovits S. et al. nicht hervorheben, da in ihrer Arbeit Ergebnisse nur 1, 2 und 5 Jahre postoperativ erhoben wurden. Nach dem starken Anstieg von präoperativ zu einem Jahr postoperativ stieg der Wert im zweiten Jahr auf ungefähr 68 und im fünften auf 74 Punkte an (¹⁴³).

Von Behrens et al. wurde 2006 eine Arbeit veröffentlicht, in der letztendlich elf Patienten ein follow-up von fünf Jahren aufweisen konnten. Diese erreichten bei der letzten Erhebung einen ICRS, vergleichbar mit dem IKDC, von rund 70%.

Auch bei dieser Studie wurden die Patienten bezüglich ihres Alters in drei Subgruppen gegliedert (18 – 32, 22 – 46, 47 – 60 Jahre). Die Forschungsgruppe konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied unter den Fraktionen ($p = 0,51$) erarbeiten. Des Weiteren zeigte sich ein Abfall des Scores zwischen zweitem und drittem Jahr. Ähnliches wurde auch unter 3.1.5 in dieser Arbeit (s.o.) zwischen zweitem und viertem Jahr beobachtet. Gleichfalls waren die Ergebnisse unabhängig von Geschlecht, Defektgröße, -lokalisation und Voroperationen (¹⁴⁴).

Gobbi et al. zeigten in einer Studie über patellofemoral gelegene Defekte, dass ihre behandelten Patienten auch über den Zeitraum von fünf Jahren signifikant verbesserte IKDC Scores erreichen konnten. So stieg der IKDC von einem präoperativen Durchschnittswert von 46,09 auf 70,39 ($p < 0,0005$). Es war ein signifikanter Abfall zwischen dem 2-Jahres- (77,06) und 5-Jahres-Ergebnis (70,39) zu vermerken ($p = 0,28$). Die Defekte waren insgesamt mit einem Durchschnitt von 4,45 cm² kleiner als die hier untersuchten, und die Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 31,2 Jahren jünger. Zusätzlich konnte diese Studie eine statistische Korrelation zwischen Voroperationen, Ätiologie und Geschlecht hervorheben. Bei voroperierten Patienten waren die Ergebnisse schlechter ($p = 0,05$). Genauso schnitten Patienten, bei denen der Knorpeldefekt einen degenerativen Ursprung hat, schlechter ab als Patienten, deren Läsion traumatisch bedingt war ⁽¹⁴⁵⁾. Letzter Punkt stimmt mit den Ergebnissen der hier veröffentlichten Studie überein (s. 3.2.5). Unterschiedlich ist jedoch, dass bei Gobbi et al. Frauen 5 Jahre postoperativ schlechtere Ergebnisse als Männer ($p = 0,04$) aufweisen.

Vergleichbar konnten G. Filardo, E. Kon et al., bezogen auf den absoluten Wert bei IKDC und VAS, ein signifikant schlechteres Abschneiden von Frauen gegenüber Männern erarbeiten. Sie kamen zu dem Schluss, dass Frauen oftmals ein anderes Verletzungsmuster und eher schlechtere Grundvoraussetzungen – bezüglich Ätiologie, Lokalisation und „activity level“ – aufweisen, relativ gesehen jedoch einen ähnlich großen Benefit aus der MACT Behandlung ziehen. Wie in dieser Arbeit starteten die Frauen mit niedrigeren IKDC Werten als die Männer. Bei beiden Geschlechtern kam es zu einer Verbesserung des IKDC Wertes. Letzten Endes schnitten jedoch Frauen signifikant schlechter ab als die Männer ⁽¹⁵¹⁾.

Eine weitere Veröffentlichung, welche anstelle von IKDC und VAS den KOOS Score und SF-36 Fragebogen verwendete, lieferte bei Patienten nach MACT signifikant bessere 5-Jahres-Ergebnisse verglichen mit dem präoperativen Zustand ⁽¹⁴⁶⁾.

Verglichen mit dieser Arbeit, bei der die Patienten eine Verbesserung von 36,8 auf 56,3 erreichten, ist die prozentuale Zunahme des IKDC Scores nach MACT bei den oben genannten Studien noch deutlicher. Mögliche Gründe dafür werden in dem abschließenden Fazit unter 4.3.5 aufgeführt.

Bezüglich der Lokalisation war in dieser Arbeit auffallend, dass retropatellare und femorale Defekte gleich gut abschnitten. In anderen Studien ist im Regelfall das Ergebnis bei retropatellarer Defektfüllung schlechter ⁽¹³⁴⁾. Des Weiteren ist auch das besonders gute Abschneiden der Patienten, welche an der lateralen Femurkondyle eine MACT erhalten hatten, zu betonen. Auch wenn es drei Jahre postoperativ nur fünf Patienten, vier Jahre postoperativ zwei und fünf Jahre postoperativ ein Patient waren, die am follow-up teilnahmen, so zeigten sich doch wesentlich bessere Ergebnisse als im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

4.3.2 Visuelle Analog Scala

Die Verwendung einer Visuellen Analog Scala führt zu Ergebnissen mit hoher Reliabilität (^{148, 149}). Laut einer Studie sind Differenzen von 13 mm signifikant (¹⁵⁰). Somit war es von entscheidender Wichtigkeit, die angegebenen Werte genau zu vermessen.

Manche Angaben der Patienten warfen jedoch Fragen auf. So gaben paradoxerweise wenige Patienten an, vor der OP eher geringe Schmerzen gehabt zu haben und auch nur gering in ihrem Bewegungsmaß eingeschränkt gewesen zu sein. Sie entschieden sich trotzdem für den Eingriff, woraufhin danach gleichbleibende Schmerzen zu vermeiden waren. Gleichfalls nahm der IKDC Score bei diesen Patienten eher ab, als dass er zunahm.

Womöglich hatten manche Patienten die Fragestellung missverstanden und die Antwort zielte auf den Zustand vor jeglichen Einschränkungen durch den entstandenen Knorpeldefekt ab.

4.3.3 Zufriedenheit

Bei der Beurteilung der Zufriedenheit wurde eine 10-cm-lange Linie benutzt, an deren linken Ende ein lächelnder Smiley, an dem rechten ein trauriger Smiley gesetzt wurde. Gewöhnlich indizieren Werte, je weiter rechts sie auf einer Linie gesetzt werden, bessere Ergebnisse. Bei dieser Skala jedoch war dies genau umgekehrt und setzte ein aufmerksames Betrachten der Anordnung durch den Patienten voraus.

Bei manchen Patienten divergierten die Ergebnisse der Schmerzskala, bzw. des IKDC-Fragebogens und die Ergebnisse der Zufriedenheit stark. So waren Patienten mit wenig Schmerzen und erfreulichen Werten bei dem IKDC Formblatt – und somit gelungenem Operationsergebnis – laut der Zufriedenheitsskala durchaus unzufrieden mit der Behandlung.

In diesen Fällen könnten zum einen links und rechts auf der Visuellen Skala vertauscht worden sein. Wie beschrieben, ist man verleitet, einen Wert weiter rechts auf einer Linie als den positiveren anzunehmen.

Gleichfalls zeigte sich aber auch umgekehrt, dass manche Patienten mit schlechtem IKDC Ergebnis unerwartet eine weitaus größere Zufriedenheit angaben.

Zurückführen könnte man diese beiden Phänomene auch auf unterschiedliche Erwartungshaltungen und die Zuversicht des einzelnen Patienten. In Gesprächen fand ich heraus, dass Patienten enttäuscht von dem Ergebnis waren, weil sie sich zu viel erhofft hatten. Dies kann unter anderem auch an einem fehlverstandenen oder falsch geführten Beratungsgespräch liegen. Hier gilt es die genauen Erwartungen und Ansprüche des Patienten zu eruieren und gegebenenfalls zu revidieren, bzw. anzupassen.

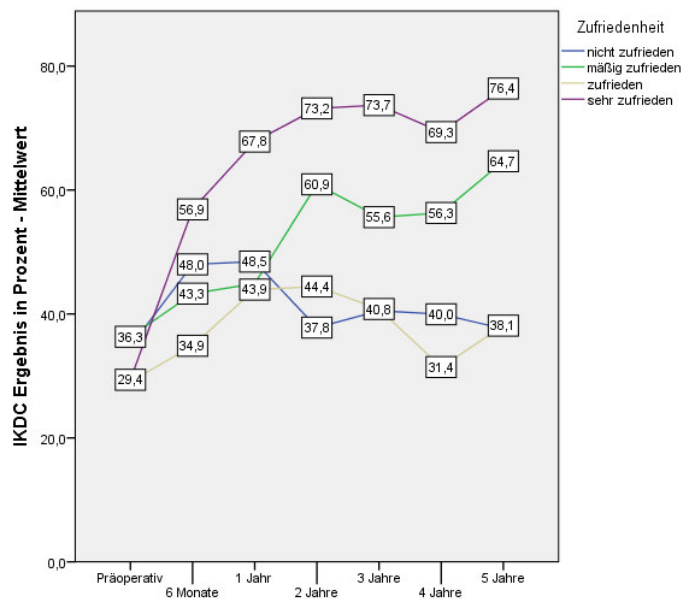


Diagramm 36: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Zufriedenheit (4 Gruppen)]

Diese Graphik zeigt den Verlauf des IKDC untergliedert nach der Zufriedenheit der Patienten. Es zeigt sich, dass – wie zu erwarten – die Patienten mit dem höchsten IKDC auch diejenigen mit der größten Zufriedenheit sind (76,4%). Die oben ausgearbeitete Hypothese wird jedoch von dem Graphen gestützt, welcher die „mäßig zufriedenen“ Patienten repräsentiert. Sie weisen nach fünf Jahren den zweithöchsten IKDC auf (64,7%), sind jedoch nach eigenen Angaben nur mäßig zufrieden mit dem Gesamtergebnis der Behandlung. Zugleich ist die Gruppe der „zufriedenen“ Patienten mit 38,1 Prozentpunkten fünf Jahre postoperativ gleichauf mit denen, welche „nicht zufrieden“ mit dem Endergebnis sind.

Dies zeigt die subjektiv durchaus stark divergierenden Erwartungshaltungen zu dem Ergebnis der MACT Behandlung der einzelnen Patienten. Eine Gruppe mit hohen Erwartungen ist bei relativ hohen IKDC Ergebnissen nur „mäßig zufrieden“. Wohingegen eine andere Gruppe mit – vermutlich - niedrigeren Erwartungen auch mit niedrigen IKDC Ergebnissen durchaus „zufrieden“ ist.

4.3.4 UCLA Activity Score

Die Skala des UCLA Activity Scores wurde gewählt, da er nachgewiesenermaßen besonders gut dazu geeignet ist, die physische Aktivität des Patienten abzubilden (¹⁵²) und in vielen internationalen Studien verwendet wird (^{122, 123, 124}).

Unter 2.3.1.3 ist das offizielle Format des UCLA Activity Scores angefügt. In den Fragebögen, welche im Rahmen dieser Arbeit an die Patienten ausgegeben wurden, war jedoch dieses

Formblatt nicht eingegliedert. Vielmehr wurden die Patienten dazu angehalten, aus 4 Untergruppen (spazieren auf ebenem Grund, gehen auf unebenem Grund, Knieschonende Sportarten, Stop-and-Go-Sportarten) die passende Antwort auszuwählen oder eine Freitextantwort anzufügen. Zusätzlich sollten sie die Häufigkeit der sportlichen Betätigung angeben.

Problematisch bei diesem Format war in manchen Fällen die Zuordnung der Freitextantworten zu einer bestimmten Punktzahl. So war beispielsweise die Angabe “Wintersport” weit gegriffen und umschließt letzten Endes von Schlittschuhlaufen über Abfahrtski recht unterschiedliche Sportarten. In solchen Fällen wurden jedoch immer zusätzlich weitere Angaben seitens der Patienten gemacht (wie z.B. Joggen, Schwimmen fünfmal 60 Minuten in der Woche, Radfahren), welche Rückschluss auf die sportliche Aktivität zuließen. Dadurch war eine treffende Zuordnung der Ergebnisse zu einem Punktwert möglich. In oben skizzierten Fall ergab sich eine 9 auf der Skala des UCLA Activity Score, da der Patient regelmäßig an “active events” (Radfahren) teilnimmt, manchmal gar an “impact” Sportarten (Joggen, Skifahren). Somit wurde Wintersport mit der Kategorie “skiing” auf dem UCLA Formblatt gleichgesetzt. Eine vergleichbare Studie aus Österreich untersuchte die Rückkehr zu sportlichen Aktivitäten fünf Jahre nach MACT und kam zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie in dieser Arbeit herausgearbeitet wurden. Die Untersucher betonen, dass die Mehrheit der Patienten hinsichtlich ihrer sportlichen Belastungsfähigkeit mindestens das Niveau erreichte, welches vor dem Auftreten des Knorpelschadens vorhanden war (¹³⁰).

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie, welche teilweise das Patientengut dieser Arbeit nutzte, verglich mittels UCLA Activity Score die physische Belastbarkeit der Patienten vor und zwei Jahre nach Implantation autologer Chondrozyten Transplantate (¹²¹). Dabei stellte sich heraus, dass die Mehrheit der operierten Patienten mindestens gleichwertig an den sportlichen Level vor den operativen Eingriffen anknüpfen konnte. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die volle sportliche Ausbelastung nicht zu schnell von statten geht. Patienten, welche im Besonderen „impact“ Sportarten (s. 4.2) betrieben hatten, sollten mindestens zwölf Monate warten, bevor sie sich wieder derart verausgaben. Eine weitere Studie bestätigte in diesem Zusammenhang auch bei „impact sports“ die Indikation einer MACT. Fußballer, welche sich im Schnitt 10,2 Monate Zeit zur Regeneration nach Operation ließen, zeigten dabei die besten Erfolgsaussichten, wieder in ihren Sport zurückkehren zu können (¹⁵³).

4.3.5 Fazit zu den Ergebnissen der klinischen Scores

Der Aufwand, den achtseitigen Fragebogen auszufüllen, war überschaubar. Jedoch wurde aus persönlichen Gesprächen mit den Patienten deutlich, dass durch alleiniges „Setzen von Kreu-

zen“ oftmals der Zustand Ihres Kniegelenks nicht treffend zu beschreiben sei. Oftmals sei es „von Tag zu Tag“ unterschiedlich gewesen. Somit war es für manch einen Patienten auch schwierig, sich eindeutig auf eine Markierung festzulegen.

Vergleicht man die klinischen Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Institute, so stellt man fest, dass die hier veröffentlichten Resultate, betrachtet man IKDC und VAS, ein eher mittelmäßiges Abschneiden andeuten. Dies jedoch wäre vorschnell geurteilt. Folgende Faktoren spielen – wie im Ergebnisteil ausführlich dargestellt – eine wichtige Rolle bei der Begutachtung des Gesamtergebnisses:

- Alter: **70,9%** waren älter als 35 Jahre
- Body Mass Index: **53,2%** kamen auf einen Index größer als 25 kg/m²
- Ätiologie: **76,6%** hatten ursächlich ein altes Trauma, bzw. einen chronischen/unklaren Vorgang als Ursache für ihren Knorpeldefekt
- Defektanzahl: **34,0%** mussten an zwei Defekten operiert werden

Eine große Anzahl an Patienten, welche in dieser Studie untersucht wurden, brachte eine eher schlechte Konstellation an Grundvoraussetzungen für den weiteren Therapieverlauf mit. Bei Vergleichen mit anderen Studien muss daher immer das Patientengut hinsichtlich dieser oben genannten Variablen betrachtet werden.

Letztendlich zeigen mehrere Studien an, dass eine Matrix gestützte autologe Chondrozyten Transplantation zu einer Besserung eines symptomatischen Knorpeldefekts führen kann. Um jedoch eine endgültige Aussage über die Güte dieser Operationsform treffen zu können, sind noch mehrere Studien zur Auswertung der langfristigen Ergebnisse nötig. Diese Aussage stützen auch mehrere Autoren, welche sich mit diesem Thema beschäftigt haben (¹⁴⁷).

4.4 Diskussion der Auswertung des Knochenmarködems

Welsch et al. stellten in einer Veröffentlichung 2009 den erweiterten 3D Mocart Score vor. Dieser Score sollte den als Standard verwendeten 2D Mocart Score ablösen (¹⁵⁴). In dieser hier veröffentlichten Arbeit liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Darstellung und Auswertung des subchondralen Knochenmarködems, welches häufig im Verlauf postoperativ nach Matrix gestützter autologer Knorpeltransplantation entsteht. Inwiefern die Entwicklung eines solchen Ödems Auswirkung auf die klinischen Ergebnisse hat, galt es herauszuarbeiten. Das Knochenmarködem als Teil dieses oben genannten umfassenden Kataloges zur Auswertung des postoperativen Zustandes nach MACT mittels magnetresonanztomographischer Bildgebung wird in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten besprochen (^{154, 155, 156}).

Es wurden zum einen die Ödeme vermessen und der größte Durchmesser zum jeweiligen Zeitpunkt vermerkt. Zum anderen wurden eben diese Maße gemäß der Mocart-Score-Einteilung nach Welsch et al. geordnet (s. auch 2.3.2).

Problematisch für die statistische Aussagekraft der Studie ist die fluktuierende Anzahl an teilnehmenden Patienten an der Nachsorge (s. tab. Anhang, 7.4). Bezogen ist die Statistik immer auf die Gesamtanzahl von 141 Knorpeldefekten („Patienten“). Dass die Summe an Untersuchungsergebnissen im Laufe der Zeit abnimmt, ist natürlich unter anderem dadurch zu erklären, dass wesentlich mehr Patienten die kurzfristigen Nachuntersuchungen abgeschlossen haben, wohingegen es weniger Patienten gab, welche bereits Untersuchungsergebnisse fünf Jahre postoperativ vorweisen konnten. Besonders der Umstand, dass nur elf Patienten von der ersten Untersuchung sechs Wochen postoperativ bis zur Untersuchung fünf Jahre später alle MRT Termine wahrgenommen haben, führt zu der Forderung nach weiteren, fortlaufenden Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten mit guter Compliance.

Die intraobserver Reliabilität, bzw. der intraclass correlation coefficient (ICC), lag zwischen 0.732 und 0.834. Diese Werte fallen in der biometrischen Abhandlung von Landis und Koch aus dem Jahre 1977 in die Kategorie „substantial“, bzw. „almost perfect“ (¹⁶³). Eine vergleichbare Studie untersuchte gleichfalls das subchondrale Knochenmarködem und kam auf einen ICC von 0,809 in dieser Kategorie. Zu vermerken ist jedoch, dass bei dieser Auswertung neben „subchondral bone edema“ auch noch die Subgruppen „Granulation tissue“, „cysts“ und „sclerosis“ unter die Kategorie „subcondral bone“ gefallen waren (¹⁵⁷).

Die Ergebnisse bezüglich der Größe des Knochenmarködems reihen sich in eine bunte Studienlandschaft ein. Eine Veröffentlichung bescheinigt bereits nach einem Jahr ungefähr 90% der Patienten kein oder nur ein geringes KMÖ (¹³⁶). Eine andere gibt an, dass nach fünf Jahren 75% (n = 8) der Patienten, welche keine subchondrale Knochenabnormalität („subchondral bone abnormality“, 80% aller Patienten (n = 12)) kein Knochenmarködem mehr aufwiesen (¹³⁴). Andererseits gibt es jedoch auch Studien, welche mit dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Persistenz eines Knochenmarködems zeigen. Ähnlich zu den hier ermittelten 59% an Patienten mit Ödem, wurden in einer anderen Abhandlung bei 47% der Patienten fünf Jahre nach Operation ein subchondrales Ödem festgestellt (¹⁴³). In einer weiteren Arbeit fand sich zehn Jahre postoperativ bei 78% der untersuchten Patienten ein Ödem (¹⁵⁹). Führt man Studien an, welche sich gleichfalls mit der Erfassung eines Zusammenhangs zwischen Knochenmarködem und klinischen Ergebnissen nach einer Matrix gestützten autologen Knorpeltransplantation beschäftigen, zeigt sich kein stringentes Bild hinsichtlich der Ergebnisse.

Eine Studie aus Österreich begutachtete die Ergebnisse von 13 Patienten (Durchschnittsalter: 34 / Geschlecht: 9 Männer, 4 Frauen / Defektgröße: 5,3 / Lokalisation: Med FC 10, Lat FC 1, Femuropatellar 2). Diese wurden mit einem System namens Hyalograft C TM versorgt. In einer Korrelation mittels T-Test Verfahren ermittelten die Untersucher einen signifikanten Zusammenhang (mit $p=0,001$) zwischen der VAS (nach zwei Jahren bei 2,62 (SD +/- 0,65)) und der Untergruppe „subchondral bone“, welche als Teil des MOCART scores unter anderem das Knochenmarködem (neben „granulation tissue, cysts und sclerosis“) bei der Evaluation einschließt. Auch für den KOOS (pain) ließ sich ein signifikant relevanter Einfluss des Knochenmarködems feststellen ($p=0,001$).

Generell waren nach zwei Jahren acht (61,5%) Patienten mit intaktem „subchondral bone“ zur Nachuntersuchung erschienen, fünf (38,5%) mit pathologischen Veränderungen in dieser Kategorie (¹⁵⁷).

Eine weitere Studie mit 67 Patienten (Durchschnittsalter: 37,4 / Durchmesser: 4,3 cm² / Lokalisation: Med FC 31 (46,7%), Lat FC 10 (15, 2%), trochlear 3 (4,5%), patellar 22 (33,3%)) evaluierte das Knochenmarködem in den MRT-Aufnahmen vor und nach MACT mit der Trägersubstanz ChondroGide [®] unter Zuhilfenahme der Henderson Kriterien. Diese unterteilt die Knochenmarködeme in vier Gruppen, wobei die Vermessung des Ödems in Relation zu dem behandelten Knorpeldefekt gesetzt wird. Der IKDC Wert stieg von präoperativ 49,8 (SD 14,9) auf 65,5 (SD 15,1) nach sechs Monaten und 72,3 (SD 17,5) nach zwölf Monaten. Bei der Auswertung wurde eine statistisch signifikante Relation zwischen IKDC und Ausmaß des Knochenmarködems (Klassifikation nach Henderson in Grad 1-4) präoperativ und ein Jahr postoperativ ermittelt, wobei immer zwei Gruppen miteinander verglichen wurden (¹⁵⁸). Dadurch, dass in der oben dargestellten Studie ein Score nach Henderson – und nicht nach Welsch - verwendet wurde und die Studiendauer mit einem Jahr einen wesentlich kleineren Zeitraum einschloss, ist ein Vergleich mit dieser Arbeit schwierig.

Hinsichtlich Studien mit Langzeitergebnissen, welche eine Korrelationsuntersuchung von Knochenmarködem und klinischen Ergebnissen der besprochenen Behandlungsform durchgeführt hatten, kann eine Studie aus Freiburg angeführt werden. Diese beschäftigte sich mit Patienten, welche zehn Jahre (mean follow up: 10.9 +/- 1.1) nach „first gen“ ACT Behandlung mittels magnetresonanztomographischer Bildgebung untersucht wurden. Insgesamt waren IKDC Ergebnisse (IKDC nach 10 Jahren: 74,0 +/- 17,3) von 70 Patienten mit 82 Knorpeldefekten vorhanden (Durchschnittsalter: 33,3 +/- 10,2 Jahre / Defektgröße: 6,5 +/- 4,0 cm² / Lokalisation: Med FC 34, Lat FC 13, Trochlear 6, Patellar 17). Zur MRT Kontrolle waren 59 Patienten mit 71 Knorpeldefekten anwesend, wobei bei 78% der Fälle ein defektassoziiertes Knochenmarködem gefunden werden konnte. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman von

IKDC und MOCART ergab mit $r = 0,173$ keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (¹⁵⁹).

Auch bei einer Abhandlung, welche sich mit den mittelfristigen Ergebnissen fünf Jahre nach MACT beschäftigte, wurde herausgearbeitet, dass die Rate derer, die nach fünf Jahren ein Knochenmarködem aufweisen, bei 47% liegt (¹⁴³). Diese Studie konnte gleichfalls keine Korrelation zwischen klinischer Verbesserung und Auftreten eines Knochenmarködems feststellen.

Es bleibt weiterhin unklar, ob und inwiefern das Auftreten eines Knochenmarködems Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Selbst über den kausalen Zusammenhang für die Entstehung eines subchondralen Ödems sind sich die Experten des Fachs uneins. Während die eine Gruppe behauptet, dass ein Ödem im Zusammenhang mit der postoperativen Heilungsphase physiologisch sei, sind andere Autoren der Meinung, dass die Entstehung auf abnormaler biophysio- logischer Belastung zurückzuführen ist (¹³⁵).

Diese Studie könnte beiden Gruppen Recht geben, wenn man die oben dargestellten Ergebnisse als Referenz nimmt (s. 3.3). Denn früh postoperativ ist ein womöglich physiologisch zu wertendes Knochenmarködem bei knapp dreiviertel der Patienten vorhanden (6 Wochen: 0,90 cm). Im weiteren Verlauf verkleinert sich die Größe des Ödems und verbleibt – betrachtet man den Median (1 Jahr: 0,84 cm) – niedrig, wobei es von zwei bis vier Jahren wieder zunimmt (4 Jahre: 1,37 cm). Dies scheint mit der Angabe der gesteigerten Aktivität der Patienten in diesem Zeitraum in Einklang zu stehen. Viele der Patienten beginnen nach zwei bis drei Jahren, gemäß eigener Angaben, wieder vermehrt mit Sportarten, welche das Kniegelenk stärker beanspruchen.

Eine davon unabhängige Erkenntnis ist die Folgende. Patienten mit radiologisch sichtbaren, präarthrotischen Veränderungen, wie sie von Kellgren und Lawrence in ihrer Skala beschrieben wurden, zeigten im Vergleich zu Patienten ohne arthrotische Veränderungen häufiger ein Knochenmarködem mit größerem Durchmesser. Dass arthrotische Veränderungen für das Entstehen von Knochenmarködemen prädestinieren, ist bei Veröffentlichungen zum Thema Osteoarthritis nachzulesen. So stellt eine Arbeit von David T. Felson et al. einen Zusammenhang von Vorhandensein eines Knochenmarködems und Progression der Osteoarthritis dar (¹³⁷). Eine weitere Arbeit zeigt den starken Zusammenhang von Knochenmarködemen und Schmerzpersistenz bei Patienten mit Osteoarthritis (¹³⁸).

Dass bei Patienten mit manifester Osteoarthritis ein Knochenmarködem als Ursache von Schmerzen gehäuft auftritt, ist in der Literatur hinterlegt (¹⁶⁰).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass weder zwischen Auftreten eines Knochenmarködems und IKDC bzw. VAS noch zwischen Größenentwicklung und IKDC bzw. VAS relevante sta-

tistisch signifikante Zusammenhänge ermittelt werden konnten. Somit reihen sich diese Ergebnisse in die anderer Studien ein (^{134, 135, 136}).

Es sollte auch in folgenden wissenschaftlichen Publikationen zu dem Thema „Matrix gestützte autologe Chondrozyten Transplantation“ ein Augenmerk auf den Parameter „Knochenmarködem, subchondral/bone marrow edema“ gelegt werden. Ist es möglich, auf ein größeres Gut an Patienten zurückzugreifen, gelingt es vielleicht, einen statistisch signifikanten und relevanten Zusammenhang aus Ödemausmaß, Transplantatentwicklung und klinischen Parametern, wie Schmerz und Bewegungseinschränkung, herzustellen. In dieser Arbeit konnte diese Relation jedoch nicht gezeigt werden.

4.5 Diskussion der Auswertung der präoperativ angefertigten Röntgenuntersuchung

Eines der Hauptprobleme bei der Diagnostik der Arthrose als solches ist, dass die sichere Diagnose meist erst zu spät gestellt wird. Patienten mit radiologischen Zeichen arthrotischer Veränderungen im Gelenk klagen oftmals noch nicht über Schmerzen, und – vice versa – Patienten, bei denen der Beginn einer Arthrose im Röntgenbild noch nicht sichtbar ist, sind durch die Erkrankung in ihrer Lebensqualität bereits sehr eingeschränkt (¹²⁵).

Als Folge arthrotischer Veränderungen zeigen sich verstärkte subchondrale Knochenzeichnungen (Sklerosierung), osteophytäre Anbauten, Geröllzysten und Gelenkspaltverschmälerung. Die Einteilung in eine einheitliche Klassifizierung gelang durch Kellgren und Lawrence und Ahlbäck, die einen Atlas zur Darstellung Ihrer Klassifikation, bezogen auf die Lokalisation der arthrotisch bedingten Veränderung, veröffentlichten (¹²⁶).

Durch diese weltweit anerkannte Publikation waren standardisierte Maßstäbe geschaffen und radiologische Befunde, die eine Arthrose definierten, waren international vergleichbar. Je nach Ausmaß der sichtbaren Veränderungen wurden Punkte vergeben. Eine Arthrose tibiofemoral war beispielsweise ab einem Wert von 2 oder mehr vorhanden (¹²⁷).

Trotz dieser wissenschaftlich standardisierten Einteilung arthrotischer Veränderungen, unterschied sich, wie oben beschrieben, Symptomatik von Befund z.T. eindrucklich.

Bei 35 – 55 jährigen mit chronischen Knieschmerzen (> 3 Monate bestehend) sind in nur 10% der Fälle arthrotische Veränderungen (Lawrence \geq 2) im Kniegelenk zu finden (¹²⁸). Andererseits litten laut einer anderen Studie nur 56% der Patienten mit einer Arthrose, die eine Einteilung in Lawrence 3 oder höher erlaubten, an Schmerzen im Kniegelenk (¹²⁹).

Da das radiologisch nachgewiesene Vorhandensein von Arthrosezeichen als Ausschlusskriterium für eine Behandlung mit einer Matrix gestützten autologen Chondrozyten Transplantation dient, erschien es bereits zu Beginn dieser Studie als unwahrscheinlich, deutliche Verän-

derungen im Sinne der von Kellgren aufgestellten Parameter zu finden. So gestaltete sich die Suche nach Gelenkspaltverschmälerung, Sklerosierung, Osteophyten und Geröllzysten als aufwendig und schwierig. Da es sich ja meist um beginnende Veränderungen handelte, war die Zuordnung zu einer der Gruppen („Vorhandene präarthrotische Zeichen“/ „nicht vorhandene präarthrotische Zeichen“) eine besondere Herausforderung.

Letztendlich lässt auch das röntgenologische Bild einer voll ausgeprägten Arthrose keine Rückschlüsse über die Schwere der Erkrankung und die subjektiv empfundene Belastung für den einzelnen Patienten zu.

Dass die Auswahl des Patientenguts, welches in die Gruppe mit arthrotisch veränderter Gelenkarchitektur eingeteilt wurde, jedoch nicht falsch war, zeigte die Auswertung des Knochenmarködems bei Patienten mit Arthrosezeichen im Röntgenbild. Zu beinahe allen Untersuchungszeitpunkten ist ein größeres subchondrales Ödem bei Patienten mit Veränderungen zu finden, verglichen mit der Gruppe ohne Veränderungen.

Vergleichbare Studien, welche sich mit der Auswirkung von präarthrotischen, bzw. früharthrotischen Veränderungen („early osteoarthritis“) auf das Ergebnis von Matrix gestützten Autologen Knorpeltransplantationen befassten, fanden sich nur wenige. Eine Studie von Minas et. al stellte gleichfalls keine negativen Folgeerscheinungen bei Patienten mit bereits beginnenden degenerativen Veränderungen im radiologischen Bild nach einer Behandlung mit einer ACT fest. Insgesamt wurden 153 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38,3 Jahren und einer durchschnittlichen Defektgröße von 4,9 cm² mit Hilfe verschiedener klinischer Scores untersucht. Fünf Jahre nach dem operativen Eingriff wiesen 92% der Patienten eine gute Funktionalität im Kniegelenk auf und konnten einen anstehenden künstlichen Gelenkersatz auf Grund einer Osteoarthrose verzögern (¹⁶¹).

Eine weitere Veröffentlichung bescheinigt Patienten, die älter als 45 Jahre sind, gleichfalls gute Prognosen, wenn sie sich für eine ACT als Behandlungsform ihres Knorpeldefektes entscheiden. Von 56 Patienten, davon 20 Frauen und 36 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 48,6 Jahren, einer durchschnittlichen Defektgröße von 4,7 cm² und einem Minimum Follow-up von 2 Jahren (Maximum: 11 Jahre, Durchschnitt: 4,7 Jahre) gaben 88% an, langfristige Besserung erfahren zu haben. 72% gaben an ein gutes bis exzellentes Ergebnis zu verspüren, 78% fühlten ein besseres Ergebnis als zuvor und 81% würden das Verfahren ACT nochmals wählen (¹⁶²).

Auch die Darstellung in dieser Arbeit zeigt an, dass bei Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren nach Behandlung mit einer MACT besonders der Schmerz in Ruhe gelindert wird. Es lässt sich festhalten, dass sich radiologisch vorgefundene präarthrotische Veränderungen nicht negativ auf die Ergebnisse der MACT auswirken. Auch ältere Patienten, welche mit

einer höheren Wahrscheinlichkeit bereits arthrotisch veränderte Gelenke aufweisen, profitieren von dieser Operationsform; wenn auch nicht derart ausgeprägt wie jüngere Patienten.

4.6 Vergleich chirurgischer Interventionsmöglichkeiten bei fokalen Knorpelläsionen

Abschließend sollen die verschiedenen Interventionsmöglichkeiten (s. 1.3) untereinander verglichen und deren aktueller Stellenwert kurz angerissen diskutiert werden.

Das Verfahren mit osteochondralem Autograft Transfer schneidet in einer Studie, in welcher junge Athleten über rund drei Jahre beobachtet wurden, besser ab als die Mikrofrakturierung (⁹⁴). Besonders bei Betrachtung des Langzeitverlaufs zeigte sich bei einer groß angelegten prospektiven Abhandlung die Überlegenheit der Mosaikplastik gegenüber der Bohrung nach Pridie, der Abrasionsplastik und der Mikrofrakturierung (⁹⁵).

Uneinigkeit besteht beim Vergleich von OATS, bzw. Mosaikplastik mit der ACT. Diese Verfahren sind auch auf Grund ihrer unterschiedlichen Indikationsstellung, welche auch von der Defektgröße abhängig ist, schwierig zu vergleichen. Während sich in einer Studie die Mosaikplastik gegenüber der ACT Behandlung bei einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 19 Monaten unterlegen zeigt (⁹⁶), bescheinigt eine systematische Literaturanalyse aus dem Jahr 2008 (^{97a}) und eine Studie aus dem Jahre 2003 (^{97b}) dem OATS, verglichen mit der ACT, eine in etwa gleichwertige Alternative zu sein, wobei in beiden Arbeiten ein mean-follow-up von rund zwei Jahren betrachtet wurde (⁹⁷).

Laut einem Review aus dem Jahre 2008 ergab der Vergleich zwischen Autologer Chondrozyten Transplantation (ACT), osteochondral autograft transfer (OATS), Matrix-induzierter Autologer Chondrozyten Transplantation (MACT) und Mikrofrakturierung keine signifikanten Vorteile einer der genannten Techniken im Vergleich zu einer anderen (^{107, 109}). Die absolute Gültigkeit dieser Aussage erscheint jedoch fraglich.

In einer Studie, welche die ACT mit der MACT vergleicht, zeigen sich gleichwertige Ergebnisse für beide Therapieformen (¹⁰⁶). Eine Veröffentlichung von Anders et al. legt dar, dass die MACT auf lange Sicht – in dieser Studie fünf Jahre – die besten Ergebnisse hinsichtlich Schmerzlinderung und Besserung der Bewegungseinschränkung aufweist (^{107, 108}).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studienlage bei Vergleichen zwischen den Interventionsmethoden (^{107, 109, 110, 111, 112}) keine einheitlichen Ergebnisse präsentiert. In einem systematischen Review zur Evidenz der veröffentlichten Studien wurde schon in der Überschrift proklamiert: „We do not have evidence based methods for the treatment of cartilage defects in the knee“ (¹¹³).

Ein davon unabhängiger Punkt ist, dass die Behandlung mit einer ACT/MACT den teuersten Eingriff darstellt. Besonders die in vitro Kultivierung der Zellen vervielfacht die Kosten. Ein Vergleich zwischen 1000 Mikrofrakturierung und 1000 MACT verdeutlicht dies:

- MACT : 14.082.746 \$
- Mikrofrakturierung : 1.405.012 \$

Würde man jeden Patienten mit einer MACT behandeln, so erhöhten sich die Kosten um 12.677.734 \$ pro Jahr (¹¹⁴). Ob sich die Implantation eines Autologen Chondrozyten Transplantats jedoch aus finanzieller und patientenbezogener Sicht lohnt, ist schwer zu eruieren. Quality-adjusted-life-years (QALY) werden häufig angegeben, um einen Vergleich zwischen Kosten und Nutzen darzustellen. Vergleicht man hierbei 2-Jahres-Ergebnisse, so müssten die Patienten zwischen 70% und 100% mehr Lebensqualität nach ACT-Behandlung empfinden als nach Mikrofrakturierung, damit die Autologe Chondrozyten Transplantation aus finanzieller Sicht lohnenswert wäre (¹¹⁵).

Abschließend zu diesen Überlegungen ist das Statement aus einer Abhandlung einer Arbeitsgruppe angesehener Fachleute zu erwähnen, welche richtigerweise zweierlei festgestellt hat:

- „Die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) stellt ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von lokalisierten Knorpelschäden des Kniegelenks dar.“ (¹⁶⁶)
- „Gegenüber Mikrofrakturierung und Mosaikplastik stellt die ACT aber weniger ein konkurrierendes, sondern vielmehr ein komplementäres Verfahren dar. Ihr wesentlicher Stellenwert ist derzeit in der Behandlung großflächiger Knorpelschäden zu sehen.“ (¹⁶⁶)

Etwaige Überlegungen bezüglich einer Kosten-Nutzen-Abwägung bedürfen einer aussagekräftigen Datenlage. Schwierigkeiten ergeben sich in der Beurteilung des postoperativen Verlaufs. Subjektive Beschwerden können nur vage an objektiv fassbaren Parametern erkannt werden. Eine Biopsie bei jedem Patienten, welche die Wertigkeit des eingebrachten Knorpeltransplantats postoperativ durch einen erneuten invasiven Eingriff verifiziert, ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Fokale Knorpeldefekte führen unbehandelt zu gravierender Einschränkungen der Lebensqualität des betroffenen Patienten (^{1, 16}). Es wurden bereits diverse Knorpelregenerationsverfahren im klinischen Alltag eingesetzt und in Studien überprüft. Auch die MACT hat sich in der Behandlung fokaler Knorpelläsionen etabliert.

Ob die präoperativ erhobene Zielsetzung, Schmerzen zu lindern und Bewegungseinschränkungen zu beheben, über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Operation eingehalten werden kann, sollte in dieser Arbeit verifiziert werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob innerhalb des Patientguts individuelle Variablen ermittelt werden können, welche den Therapieerfolg nachhaltig beeinflussen (z. B. Alter, Geschlecht, usw.)

Eine weitere Fragestellung war, ob und inwiefern die Entwicklung eines subchondralen Knochenmarködems postoperativ Auswirkungen auf den klinischen Verlauf hat.

Zuletzt sollte evaluiert werden, ob präoperativ vorhandene Arthrosezeichen den Therapieausgang beeinflussen.

Das subjektive Empfinden der Patienten konnte anhand der klinischen Scores IKDC (International knee defect classification), verschiedener VAS (Visuelle Analog-Skalen) und des UCLA-Activity-Scores (University-of-California-Los-Angeles) valide und reliabel abgebildet werden.

Das sich postoperativ oftmals entwickelnde subchondrale Knochenmarködem wurde nach magnetresonanztomographischer Bildgebung des Gelenks vermessen und zum einen nach absoluten Zahlenwerten und zum anderen nach Einordnung in eine Kategorie nach Welsch ausgewertet.

Arthrotische Veränderungen wurden nach einem modifizierten Score von Kellgren and Lawrence durch Vergabe von Punkten für die jeweilige Abnormalität der Gelenkarchitektur bewertet. Da eine manifeste Arthrose ein Ausschlusskriterium der MACT darstellt, waren nur leichte präarthrotische Veränderungen in den Röntgenbildern zu vermerken.

In Zusammenschau aller hier untersuchten Patienten verbesserte sich jeder der oben genannten klinischen Parameter, welche mittels Fragebogen erhoben wurden, im Vergleich von prä- zu postoperativ.

Bei der Untersuchung individueller Variablen, welche den Therapieausgang beeinflussen können, zeigte sich, dass besonders das Alter, der Body-Mass-Index, die Ätiologie und De-

fektanzahl einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Diese Erkenntnisse sind essentiell für die passende Indikationsstellung zur MACT.

Bei der Evaluation stattgehabter Revisionsoperationen nach MACT konnte gezeigt werden, dass die Mikrofrakturierung nach partieller Transplantatinsuffizienz eine wirksame und für den Patienten beschwerdelindernde Interventionsmöglichkeit darstellt.

Keine der statistischen Erhebungen brachte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ausmaß des Knochenmarködems und klinischem Verlauf zu Tage. Somit bestärkt dieses Ergebnis die bisher erhobenen Daten bezüglich dieser Thematik.

Die Gruppe mit Arthrosezeichen erzielte keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zu der ohne. Jedoch wurde deutlich, dass die Gruppe mit Arthrosezeichen ein ausgeprägteres Knochenmarködem postoperativ entwickelte.

Von großem Interesse ist somit, inwiefern sich diese hier erarbeiteten Ergebnisse in weiteren Studien, welche die langfristigen Ergebnisse bei einem großen Patientengut beurteilen, bestätigen. Für die Mehrheit der Patienten brachte eine Matrix gestützte Chondrozyten Transplantation eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu dem voroperativen Zustand. In welchem Ausmaß und für welche Dauer dieser Benefit erhalten bleibt, divergiert innerhalb des Patientengutes. In dieser Arbeit ist es gelungen, dass oben genannte Variablen als wegweisend für die mittelfristige Prognose dienen können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bhosale M, Richardson JB: Articular cartilage: structure, injuries and review of management. Oxford Journals Medicine British Medical Bulletin Volume 87, Issue 1Pp. 77-95.
- 2) D'Ambrosia RD: Epidemiology of osteoarthritis. Orthopedics. 2005 Feb;28(2 Suppl):s201-5
- 3) Felson DT: Epidemiology of knee and hip osteoarthritis. Epidemiol Rev 1988; 10: 1–28
- 4) Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T: The impact of osteoarthritis: implications for research. Clin Orthop Relat Res. 2004; (427 Suppl): S6-S15
- 5) Petersson I, Jacobsson L, Silman L, Croft P: The epidemiology of osteoarthritis of peripheral joints. Ann Rheum Dis 1996; 55: (651–94)
- 6) Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults., NICE Clinical Guidelines, No. 59, 1.3 The epidemiology of osteoarthritis
- 7) Felson DT: An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. Radiol Clin N Am 42 (2004) 1– 9
- 8) Theiler R (2002): Arthrose – Epidemiologie, Diagnose und Differentialdiagnose, Abklärung und Dokumentation. Schweiz Med Forum 23:555–561
- 9) Murphy L (2008): Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 59:1207–1213
- 10) Niethammer TR: Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT) am Kniegelenk – klinische, histologische und radiologische Einjahresergebnisse. Dissertation 2010
- 11) Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, and Poehling GG: Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. Arthroscopy. 13:456- 460, 1997
- 12) Pressemitteilung Nr. 030 vom 23.01.2013, statistisches Bundesamt Deutschland
- 13) Am J Manag Care. 2010;16:S41-S47
- 14) US Department of Health and Human Services. CDC: prevalence and impact of arthritis among women — United States, 1989 – 1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:329– 34
- 15) Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Arbeitskreis Arthrose. 2001
- 16) Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W: Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. Aging Clin Exp Res. 2005 Aug;17(4):255-63.

- 17) Reginster JY: The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41 Supp 1: 3-6
- 18) Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Arthrose Kapitel 1.2.5.3, Gesundheit in Deutschland, 2006
- 19) Gupta S, Hawker GA, Laporte A, et al.: The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology* (December 2005) 44 (12): 1531-1537.
- 20) Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castaneda S, Jimenez S.: Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:71–80
- 21) Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940– 4
- 22) Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD: The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286: 188-95
- 23) Murphy L (2008): Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 59:1207–1213
- 24) Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Engström G: Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(4): 490-496
- 25) Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Thiesce A, Listrat V, Jacob L, et al.: Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992;19: 378– 83
- 26) *Ärztezeitung*, 27.03.2008 (Primärquelle: *Ann Rheum Dis* 66, 2007, 18)
- 27) Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Siew T, Teichtahl AJ, Urquhart DM, Lloyd DG, Jones G, Cicuttini FM: Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):3917-25.
- 28) Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH, Løken S, Ekeland A, Engebretsen L, Årøen A: Focal Cartilage Defects in the Knee Impair Quality of Life as Much as Severe Osteoarthritis : A Comparison of Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score in 4 Patient Categories Scheduled for Knee Surgery. *Am J Sports Med* 2010 38: 231 originally published online December 30, 2009
- 29) Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice; *Lancet* 2011; 377: 2115 – 2126

- 30) Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Arthrose Kapitel 1.2.5.3, Gesundheit in Deutschland, 2006
- 31) Hutton CW: Hypothesis. Generalised osteoarthritis: an evolutionary problem? *Lancet* 1987;1:1463– 5
- 32) Eger W, Schumacher BL, Mollenhauer J, Kuettner KE, Cole AA: Human knee and ankle cartilage explants: catabolic differences. *J Orthop Res* 2002;20(3): 526–34
- 33) Vasara AI, Konttinen YT, Peterson L et al.: Persisting high levels of synovial fluid markers after cartilage repair: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 267–272
- 34) Schmal H, Mehlhorn A, Stoffel F et al.: In vivo quantification of intraarticular cytokines in knees during natural and surgically induced cartilage repair. *Cytotherapy* 2009; 11: 1065–1075
- 35) Schencking M, Wilm S, Redaelli M: A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: a pilot trial
- 36) McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75
- 37) Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
- 38) Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review): In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software; 2001
- 39) Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekshus I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanolini G, Vliet Vlieland TP: EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr 17
- 40) Lorig K, Holman H: Arthritis self-management studies: a twelve-year review. *Health Educ Q* 1993; 20: 17-28.
- 41) Barlow JH, Turner AP, Wright CC: A randomized controlled study of the Arthritis Self-Management Programme in the UK. *Health Educ Res* 2000; 15:665-80. *Med J Aust*. 2004 Mar 1;180(5 Suppl):S23-6.
- 42) Osborne RH, Spinks JM, Wicks IP: Patient education and self-management programs in arthritis. *Medical Journal of Australia*. 2004; 180:S23-6.

- 43) Lorig K, Holman H: Arthritis self-management studies: a twelve-year re- view. *Health Educ Q* 1993; 20: 17-28.
- 44) Barlow JH, Turner AP, Wright CC: A randomized controlled study of the Arthritis Self- Management Programme in the UK. *Health Educ Res* 2000; 15: 665-80.
- 45) Hopman-Rock M, Westhoff MH: The effects of a health educational and ex-ercise pro- gram for older adults with osteoarthritis for the hip or knee. *J Rheuma- tol* 2000; 27: 1947-54
- 46) Von Korff M, Moore JE, Lorig K, Cherkin DC, Saunders K, Gonzalez VM, et al.: A randomized trial of a lay person-led self-management group intervention for back pain patients in primary care. *Spine* 1998; 23: 2608-15
- 47) Simeoni E, Bauman A, Stenmark J, O'Brien J: Evaluation of a community arthritis pro- gram in Australia: dissemination of a developed program. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 102-7
- 48) Hawley DJ: Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 803-23
- 49) Lorig KR, Mazonson PD, Holman HR: Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 439-46.
- 50) Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW, Jr., Bandura A, Ritter P, et al.: Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can im- prove health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care* 1999; 37: 5-14.
- 51) Solomon DH, Warsi A, Brown-Stevenson T, Farrell M, Gauthier S, Mikels D, et al.: Does self-management education benefit all populations with arthritis? A randomized controlled trial in a primary care physician network. *J Rheumatol* 2002; 29: 362-8
- 52) 10. American College of Rheumatology. Recommendations for the medical manage- ment of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheu- matology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905- 15
- 53) Manek NJ, Lane NE: Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1795-804.
- 54) Prescott LF: Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther.* 2000 Mar;7(2):143-7
- 55) Zhang W, Jones A, Doherty Ann M: Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Rheum Dis* 2004;63:901–907. doi: 10.1136/ard.2003.018531

- 56) Wolfe F, Zhao S, Lane N: Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378-85
- 57) Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ: Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 64-71.
- 58) Jones A, Doherty M: Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 1996;55:829-832
- 59) Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA and Ring EF: Intra-articular steroids in osteoarthritis; *Rheumatology* (1980) 19 (4): 212-217
- 60) Gökhan S: Comparison of efficacy of intra-articular morphine and steroid in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, Year : 2012 | Volume : 28 | Issue : 4 | Page : 496-500
- 61) Manek NJ, Lane NE: Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1795-804
- 62) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(9): 981-1000
- 63) Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M: EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 669-681
- 64) O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA: Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Dec;10(6):331-42
- 65) Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96

- 66) Garella S, Matarese RA: Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Medicine* 1984; 63: 165-81
- 67) Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, and Yazici H: EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007 January; 66(1): 34–45
- 68) Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al.: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81-8
- 69) Kalunian KC, Moreland LW, Klashman DJ, Brion PH, Concoff AL, Myers S, et al.: Visually-guided irrigation in patients with early knee osteoarthritis: a multicenter randomized, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 412- 8
- 70) Bachmeier CJ, March LM, Cross MJ, Lapsley HM, Tribe KL, Courtenay BG, et al.: A comparison of outcomes in osteoarthritis patients undergoing total hip and knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 137-46.
- 71) Jones C, Voaklander D, Johnston D, Suarez-Almazor M: The effect of age, pain, function and quality of life after total hip and knee arthroplasty. *Arch Int Med* 2001; 161: 454-60.
- 72) Kirwan JR, Currey HL, Freeman MA, Snow S, Young PJ: Overall long-term impact of total hip and knee joint replacement surgery on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 357-60.
- 73) Losina E, Walensky RP, Kessler CL, Emrani PS, Reichmann WM, Wright EA, Holt HL, Solomon DH, Yelin E, Paltiel AD, Katz JN: Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22;169(12):1113-21
- 74) Kellgren JM: Osteoarthritis in patients and populations. *BMJ* 1961;2:1– 3.
- 75) Carlos Rodriguez-Merchan E: Regeneration of articular cartilage of the knee. *Rheumatol Int.* 2013 Apr;33(4):837-45
- 76) Bhosale M, Richardson JB: Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Oxford Journals Medicine British Medical Bulletin* Volume 87, Issue 1Pp. 77-95.
- 77) Primärquelle: Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: Part I: tissue design and chondrocytes matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 1997;79-A:600-611

- 78) Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB (1990): Articular cartilage: composition, structure, response to injury, and methods of facilitating repair. In: Ewing JW (Hrsg) Articular cartilage and knee joint function: Basic science and arthroscopy. Raven Press, New York, pp 19±56
- 79) Buckwalter JA, Mankin HJ (1997) Articular cartilage. Part II: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. J Bone Joint Surg [Am] 79: 612±632
- 80) Felson DT: An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. Radiol Clin N Am 42 (2004) 1– 9
- 81) Palmu SA, Lohman M, Paukku RT, Peltonen JI, Nietosvaara Y: Childhood femoral fracture can lead to premature knee-joint arthritis. 21-year follow up results: a retrospective study. Acta Orthop. 2013 Feb;84(1):71-5
- 82) Brian J. Cole: Autologous chondrocyte transplantation
- 83) Steadman JR, et al.: The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in National Football League players. J Knee Surg 2003;16(2):83—6
- 84) Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK: Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. Oper Tech Orthop 1997;7:300—4
- 85) Mithoeffer K, et al.: Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee. An evidence-based systematic analysis. Am J Sports Med 2010;37(10)
- 86) Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP (2008): Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. Clin Orthop Relat Res 466:952–962
- 87) Shim IK, Yook YJ, Lee SY, Lee SH, Park KD, Lee MC, Lee SJ (2008): Healing of articular cartilage defects treated with a novel drug-releasing rod-type implant after microfracture surgery. J Control Release 129:187–191
- 88) Dickhut A, et al.: Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells by local transforming growth factor-beta delivery in a biphasic resorbable carrier. Tissue Eng Part A 2010;16(2):453—64
- 89) Gille J, et al.: Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;18(11):1456—64
- 90) Versier G, Dubranab F, French Arthroscopy Society: Treatment of knee cartilage defect in 2010. Orthop Traumatol Surg Res. 2011 Dec;97(8 Suppl):S140-53

- 91) Goldman, R. T., Scuderi, G. R., and Kelly, M. A.: Arthroscopic treatment of the degenerative knee in older athletes. Clin. Sports Med. 16:51-68, 1997.
- 92) Lüring C, Anders S, Bähris H, et al.: Current treatment modalities for cartilage defects at the knee – results of a nation-wide survey of surgical trauma and orthopaedic clinics in Germany. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2004;142:546–52
- 93) Brucker PU, Braun S, Imhoff AB: Mega-OATS-Technik – autogene Knorpel-Knochen-Transplantation als Salvage-Verfahren bei großen osteochondralen Defekten am Femurkondylus. Operative Orthopädie und Traumatologie August 2008, Volume 20, Issue 3, pp 188-198
- 94) Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, Smailys A: A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. Arthroscopy. 2005 Sep;21(9):1066-75
- 95) Hangody L, Vászárhelyi G, Hangody LR, et al.: Autologous osteochondral grafting – technique and long-term results. Injury 2008;39:Suppl 1:32–9
- 96) Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. Bone Joint Surg Br. 2003 Mar;85(2):223-30.
- 97) a) Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP: Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. Clin Orthop Relat Res 2008;466:952–62. J
b) Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R: Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. Bone Joint Surg Am. 2003 Feb;85-A(2):185-92
- 98) Text und Quelle wurden vom Autor dieser Arbeit entfernt
- 99) Quelle entfernt: Stone KR, Walgenbach AW, Freyer A, Turek TJ, Speer DP (2006): Articular cartilage paste grafting to full-thickness articular cartilage knee joint lesions: a 2- to 12-year follow-up. Arthroscopy 22:291–299
- 100) Brittberg M: Autologous chondrocyte implantation--technique and long-term follow-up. Injury. 2008 Apr;39 Suppl 1:S40-9
- 101) Clar C, Cummins E: Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005 Dec;9(47):iii-iv, ix-x, 1-82

- 102) Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plotz W: New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW. Fortschr. Med.* 141:49-51, 1999
- 103) Enea D, Ceconi S, Busilacchi A, Manzotti S, Gesuita R, Gigante A: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2012) 20:862–869
- 104) Marlovits S in einem Artikel unter universimed: Knorpelzelltransplantation: Biomaterialien als Trägersubstanzen für die matrixgekoppelte ACT. <http://orthopaedie-unfallchirurgie.universimed.com/artikel/knorpelzelltransplantation-biomaterialien-als-traegersubstanzen->
- 105) Albrecht C, Tichy B, Nürnberger S, Hosiner S, Zak L, Aldrian S, Marlovits S: Gene expression and cell differentiation in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts: a comparative study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10):1219-27
- 106) Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 May;87(5):640-5
- 107) Rodriguez-Merchan EC: Regeneration of articular cartilage of the knee. *Rheumatology International* April 2013, Volume 33, Issue 4, pp 837-845
- 108) Primärquelle zu 107: Anders S, Goetz J, Schubert T, Grifka J, Schaumburger J: Treatment of deep articular talus lesions by matrix associated autologous chondrocyte implantation--results at five years. *Int Orthop*. 2012 Nov;36(11):2279-85
- 109) Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP (2008): Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 466:952–962
- 110) Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr;18(4):519-27
- 111) Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW (2012): Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 94:504–509
- 112) Health technology assessment 2005; Vol 9: No 47

- 113) Benthien JP, Schwaninger M, Behrens P: We do not have evidence based methods for the treatment of cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2011) 19:543–552
- 114) Medical Service Advisory Committee: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation and autologous chondrocyte implantation. Dec 2010. MSAC application 1140. Assessment report. Commonwealth of Australia 2011
- 115) Clar C, Cummins E, McIntyre L, Thomas S, Lamb J, Bain L, Jobanputra P, Waugh N (2005 Dec): Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 9(47):iii–iv, ix–x, 1–82
- 116) Behrens P et al.: Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop* 2004; 142, 529 – 539
- 117) Bauer S, Khan RJ, Ebert JR, Robertson WB, Breidahl W, Ackland TR, Wood DJ: Knee joint preservation with combined neutralising high tibial osteotomy (HTO) and Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI) in younger patients with medial knee osteoarthritis: a case series with prospective clinical and MRI follow-up over 5 years. *Knee*. 2012 Aug;19(4):431-9
- 118) Wondrasch B, Zak L, Welsch GH and Marlovits S: Effect of Accelerated Weightbearing After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation on the Femoral Condyle on Radiographic and Clinical Outcome After 2 Years; A Prospective, Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Sports Med* November 2009 vol. 37 no. 1 suppl 88S-96S
- 119) Ebert JR, Robertson WB, Lloyd DG, Zheng MH, Wood DJ, Ackland T: Traditional vs accelerated approaches to post-operative rehabilitation following matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): comparison of clinical, biomechanical and radiographic outcomes; *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Oct;16(10):1131-40
- 120) Ebert JR, Fallon M, Zheng MH, Wood DJ, Ackland TR: A randomized trial comparing accelerated and traditional approaches to postoperative weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation: findings at 5 years. *Am J Sports Med*. 2012 Jul;40(7):1527-37)
- 121) Niethammer TR, Müller PE, Safi E, Ficklscherer A, Roßbach BP, Jansson V, Pietschmann MF: Early resumption of physical activities leads to inferior clinical outcomes after matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Jul 10

- 122) Florian D. Naal, Franco M. Impellizzeri and Michael Leunig: Which is the Best Activity Rating Scale for Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty? Clin Orthop Relat Res. 2009 April; 467(4): 958–965
- 123) Christopher A. Zahiri, Thomas P. Schmalzried, Edward S. Szuszczewicz, Harlan C. Amstutz: Assessing activity in joint replacement patients. The Journal of Arthroplasty Volume 13, Issue 8, December 1998, Pages 890–895,
- 124) Bauman S, Williams D, Petrucci D, Elliott W, de Beer J: Physical activity after total joint replacement: a cross-sectional survey. Clin J Sport Med. 2007 Mar;17(2):104-8
- 125) Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115 – 2126
- 126) Kellgren JH and Lawrence JS: Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957 December; 16(4): 494–502
- 127) Petersson IF, Jacobsson LT: Osteoarthritis of the peripheral joints. Best practice & research clinical rheumatology. Vol 16, No.5, pp. 741 – 760, 2002
- 128) Petersson IF, Boegard T, Saxne T: Radiographical osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain. Annals of the Rheumatic Diseases, 56 (1997), pp. 493–496
- 129) Lethbridge-Cejku M, Scott Jr. WW, Reichle R: Association of radiographical features of osteoarthritis of the knee with knee pain: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Arthritis Care and Research, 8 (1995), pp. 182–188
- 130) Zak L, Aldrian S, Wondrasch B, Albrecht C, Marlovits S: Ability to return to sports 5 years after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation in an average population of active patients. Am J Sports Med. 2012 Dec;40(12):2815-21
- 131) de Windt TS, Bekkers JE, Creemers LB, Dhert WJ, Saris DB: Patient profiling in cartilage regeneration: prognostic factors determining success of treatment for cartilage defects. Am J Sports Med. 2009 Nov;37 Suppl 1:58S-62S
- 132) Ebert JR, Smith A, Edwards PK, Hambly K, Wood DJ, Ackland TR: Factors predictive of outcome 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the tibiofemoral joint. Am J Sports Med. 2013 Jun;41(6):1245-54
- 133) Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, Roberts S, Solheim E, Strand T, Johansen O: A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. J Bone Joint Surg Am. 2007 Oct;89(10):2105-12

- 134) Kreuz PC, Müller S, von Keudell A, Tischer T, Kaps C, Niemeyer P, Erggelet C. Source Peter C. Kreuz: Influence of sex on the outcome of autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee. *Am J Sports Med.* 2013 Jul;41(7):1541-8
- 135) Genovese E, Ronga M, Angeretti MG, Novario R, Leonardi A, Albrizio M, Callegari L, Fugazzola C: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation of the knee: mid-term and long-term follow-up by MR arthrography. *Skeletal Radiol.* 2011 Jan;40(1):47-56
- 136) Henderson IJ, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH: Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Sep;85(7):1060-6
- 137) Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D: Bone Marrow Edema and Its Relation to Progression of Knee Osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003;139(5_Part_1):330-336
- 138) Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR: The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 3;134(7):541-9
- 139) Higgins LD, Taylor MK, Park D, Ghodadra N, Marchant M, Pietrobon R, and Cook C: Reliability and validity of the International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form. *Joint Bone Spine.* 74:594-599, 2007
- 140) Smith GD, Taylor J, Almqvist KF, Erggelet C, Knutsen G, Garcia PM, Smith T, Richardson JB: Arthroscopic assessment of cartilage repair: a validation study of 2 scoring systems. *Arthroscopy.* 21:1462-1467, 2005
- 141) Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Neyret P, Richmond JC, Shelbourne KD: Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form. *Am J Sports Med.* 2006 Oct;34(10):1567-73
- 142) Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, Richmond JC, Shelbourne KD: Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med.* 2001 Sep-Oct;29(5):600-13
- 143) Marlovits S, Aldrian S, Wondrasch B, Zak L, Albrecht C, Welsch G, Trattnig S: Clinical and radiological outcomes 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in patients with symptomatic, traumatic chondral defects. *Am J Sports Med.* 2012 Oct;40(10):2273-80
- 144) Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M: Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI) - 5-year follow-up. *Knee.* 2006 Jun;13(3):194-202

- 145) Gobbi A, Kon E, Berruto M, Filardo G, Delcogliano M, Boldrini L, Bathan L, Marcacci M: Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med.* 2009 Jun;37(6):1083-92
- 146) Ebert JR, Robertson WB, Woodhouse J, Fallon M, Zheng MH, Ackland T, Wood DJ: Clinical and magnetic resonance imaging-based outcomes to 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation to address articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med.* 2011 Apr;39(4):753-63
- 147) Bauer S, Khan RJ, Ebert JR, Robertson WB, Breidahl W, Ackland TR, Wood DJ: Knee joint preservation with combined neutralising high tibial osteotomy (HTO) and Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI) in younger patients with medial knee osteoarthritis: a case series with prospective clinical and MRI follow-up over 5 years. *Knee.* 2012 Aug;19(4):431-9
- 148) Maus U, Schneider U, Gravius S, Muller-Rath R, Mumme T, Miltner O, Bauer D, Niedhart C, and Andereya S Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee. *Z. Orthop. Unfall.* 146:31-37, 2008.
- 149) Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B: The Validation of Visual Analogue Scales as Ratio Scale Measures for Chronic and Experimental Pain. *Pain.* 1983 Sep;17(1):45-56
- 150) Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann. Emerg. Med.* 38:633-638, 2001.
- 151) Filardo G, Kon E, Andriolo L, Vannini F, Buda R, Ferruzzi A, Giannini S, Marcacci M: Does patient sex influence cartilage surgery outcome? Analysis of results at 5-year follow-up in a large cohort of patients treated with Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation. *Am J Sports Med.* 2013 Aug;41(8):1827-34
- 152) Terwee CB, Bouwmeester W, van Elsland SL, de Vet HC, Dekker J: Instruments to assess physical activity in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Jun;19(6):620-33
- 153) Mithofer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T: Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition. *Am J Sports Med* 33(11):1639–1646
- 154) Welsch GH, Zak L, Mamisch TC, Resinger C, Marlovits S, Trattnig S: Three-dimensional magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) score

- assessed with an isotropic three-dimensional true fast imaging with steady-state precession sequence at 3.0 Tesla. *Invest Radiol.* 2009 Sep;44(9):603-12.
- 155) Welsch GH, Zak L, Mamisch TC, Paul D, Lauer L, Mauerer A, Marlovits S, Trattnig S: Advanced morphological 3D magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) scoring using a new isotropic 3D proton-density, turbo spin echo sequence with variable flip angle distribution (PD-SPACE) compared to an isotropic 3D steady-state free precession sequence (True-FISP) and standard 2D sequences. *J Magn Reson Imaging.* 2011 Jan;33(1):180-8
- 156) Genovese E, Ronga M, Angeretti MG, Novario R, Leonardi A, Albrizio M, Callegari L, Fugazzola C: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation of the knee: mid-term and long-term follow-up by MR arthrography. *Skeletal Radiol.* 2011 Jan;40(1):47-56
- 157) Marlovits S, Singera P, Zellera P, Mandla I, Hallerc J, Trattnig S: Cartilage Transplantation Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: Determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *European Journal of Radiology* Volume 57, Issue 1, January 2006, Pages 16–23
- 158) Niemeyer P, Salzmann G, Steinwachs M, Südkamp NP, Schmal H, Lenz P and Köstler W: Arthroscopy and Sports Medicine Presence of subchondral bone marrow edema at the time of treatment represents a negative prognostic factor for early outcome after autologous chondrocyte implantation. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery Including Arthroscopy and Sports Medicine* © Springer-Verlag 2010 10.1007/s00402-010-1049-8
- 159) Niemeyer P, Porichis S, Steinwachs M, Erggelet C, Kreuz PC, Schmal H, Uhl M, Ghanem N, Südkamp NP, Salzmann G: Long-term Outcomes After First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee. *Am J Sports Med* January 2014 42 150-157; published online before print October 21, 2013
- 160) Sharkey PF, Cohen SB, Leinberry CF, Parvizi J: Subchondral bone marrow lesions associated with knee osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012 Sep;41(9):413-7
- 161) Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T: Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):147-57
- 162) Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, Minas T: Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older. *Am J Sports Med.* 2008 Dec;36(12):2336-44

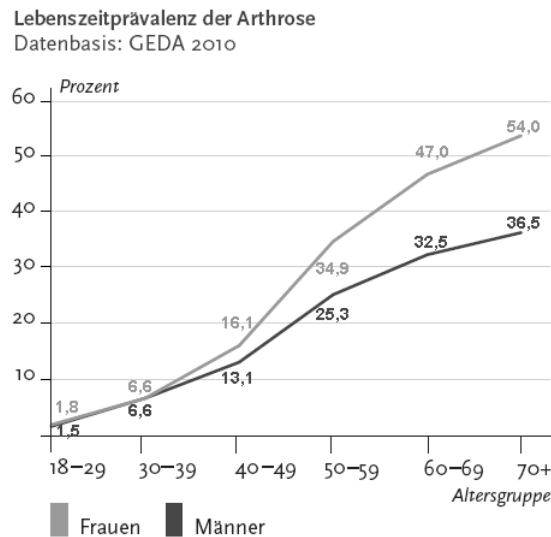
- 163) Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977, 33(1):159-174
- 164) Statistisches Bundesamt:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesamtwirtschaftUmwelt/VGR/Inlandsprodukt/Tabellen/Gesamtwirtschaft.html>
- 165) zusammengefasst aus den Leitlinien zur Behandlung der Gonarthrose; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
- 166) Niemeyer P u.a.: Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU
- 167) Internetinformation zur ACT der Rhoen-Klinikum-AG, https://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb_2/deu/img/HE-faerbung_knorpeldefektes.jpg
- 168) <http://www.lengerke.de/knie/pic/o-trans-2.jpg>
- 169) <http://www.traumascoreres.com/index.php/kl2-2/40-allgemein4/288-286>
- 170) http://www.opn-neuss.de/tl_files/content/images/operatives-spektrum/sprunggelenk/knorpeldefekte-klassifikation.jpg
- 171) <http://de.wikipedia.org/wiki/Body-Mass-Index>
- 172) Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vécsei V: Cartilage repair: Generations of autologous chondrocyte transplantation. European Journal of Radiology, Volume 57, Issue 1, January 2006, Pages 24–31
- 173) da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S.: Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Anlage Einleitung

Zu 1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Arthrose:

Prävalenz Arthrose nach Alter



Graph 1 (Quelle: <http://www.gbe-bund.de/>; Datenbasis GEDA 2010)

Zu 1.1.4 Therapieoptionen der Arthrose:

Nichtmedikamentöse Therapie				
Therapieform	Fragestellung	Studienanzahl	Evidenzgrad	Studienresultat
Krankengymnastik	Evidenz von Krankengymnastik	17 RCT	Ia	Verbesserung von Schmerz und Funktion
Orthese	mit/ohne Orthese	4 RCT	Ib	positiver Effekt
Eistherapie	Eismassage, Kältekissen	3 Studien	Ib	Eismassage: Verbesserung von Beugung und Streckung, Kältekissen: keine Schmerzreduktion
Elektrostimulation	TENS versus kein TENS	6 Studien	Ia	Schmerzlinderung, Bewegungsverbesserung
Ultraschall	Ultraschall versus Placebo, versus Kurzwellen, versus galvanischer Strom	3 Studien	Ib	kein Effekt

Quelle: Michael, Joern W.-P.; Schlüter-Brust, Klaus U.; Eysel, Peer; Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose; Dtsch Arztebl Int 2010; 107(9): 152-62; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0152

7.2 Anlage Material und Methoden

Ludwig—
Maximilians—
Universität—
München—

Zu 2.3.1 Fragebogen:

Klini-

kum der Universität München

Orthopädische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

Klinikum der Universität München • Orthopädische Klinik und Poliklinik
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

Fragebogen bitte an Dr. Thomas Niethammer

(Doktorand Siegfried Valentin)

Zu Händen : Anmeldung Orthopädische Poliklinik,

Steuerstelle

Klinikum Großhadern

München, den

Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Ansprechpartner	Telefon	Telefax	E-Mail
		Dr. Thomas Niethammer/ Siegfried Valentin Station G11			

Fragebogen für die Nachsorge Ihrer Autologen Chondrozytentransplantation (ACT)

Liebe Patientin/ lieber Patient,

Sie wurden im Kniegelenk mit einer ACT versorgt. Für die Langzeitbeobachtung der Ergebnisse benötigen wir Ihre Mithilfe. Es ist unser Ziel, Probleme frühmöglich zu erkennen und durch Ihre Mitwirkung die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT) und deren Nachbehandlung kontinuierlich zu verbessern.

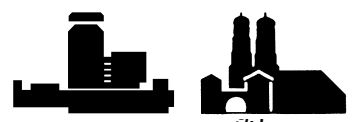
Bitte füllen Sie den beigelegten Bogen aus und nehmen Sie diesen zum Tag Ihrer Nachuntersuchung (MRT-Termin) mit. Sie können den mehrseitigen Fragebogen dann an der Anmeldung der orthopädischen Poliklinik abgeben. Alternativ können Sie den Fragebogen auch gerne per Post senden. Nutzen Sie das beiliegende Kuvert. Die Portokosten sind bereits gezahlt, der Brief muss nicht frankiert werden. Sie haben die Möglichkeit, durch Mitteilung Ihrer E-Mail-Adresse auf dem Fragebogen, die Nachsorge auch auf elektronischem Wege zu beantworten. Ihre Daten, sowie ihre E-Mail Adresse werden streng vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

Falls Sie dies dennoch nicht wünschen, lassen Sie das Feld einfach leer.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Siegfried Valentin (Doktorand)



ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000

Patienten Fragebogen

Datum: _____ !

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

E-mail Adresse: _____

Größe: _____ Gewicht: _____

Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

Knie: links ☐ rechts ☐

Raucher: ja ☐ nein ☐

Allgemeine Fragen

Ist die Gegenseite betroffen? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wie stark? leichte Schmerzen ☐ mittlere Schmerzen ☐ starke Schmerzen ☐

Erhalten Sie aktuell kniespezifische Physiotherapie (Krankengymnastik)
Ja ☐ Nein ☐

Nehmen Sie aktuell Medikamente zur Schmerzlinderung Ihrer Kniebeschwerden?
Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche? _____

IKDC Subjektive knee Evaluation Form

(bitte nur eine Antwort ankreuzen)

1. Welche Aktivitäten können Sie ohne stärkere Knieschmerzen durchführen?

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fussball etc)
- ☐ Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- ☐ Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperliche Arbeit, Joggen,
- ☐ Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- ☐ Keine der genannten Aktivitäten kann durchgeführt werden

2. Wie oft hatten Sie während der letzten 4 Wochen Schmerzen im Kniegelenk ?

Kein Schmerz ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Dauerschmerz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Wenn Sie Schmerzen haben, wie stark sind diese dann?

Kein Schmerz ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 stärkster vorstellbarer Schmerz

4. Wie steif oder geschwollen war ihr Knie während der letzten 4 Wochen ?

- ☐ garnicht
- ☐ wenig
- ☐ mittelmäßig
- ☐ stark
- ☐ andauernd extrem

5. Welche Aktivitäten können Sie ohne größere Knieschwellung durchführen ?

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fussball etc).
- ☐ Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- ☐ Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperliche Arbeit, Joggen,
- ☐ Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- ☐ Keine der genannten Aktivitäten kann durchgeführt werden

6. Hatten Sie während der letzten 4 Wochen ein Blockadegefühl im Kniegelenk ?

ja ☐ nein ☐

7. Welche Aktivitäten können Sie ohne Instabilitätsgefühl durchführen?

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fussball etc)
- ☐ Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- ☐ Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperliche Arbeit, Joggen,
- ☐ Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- ☐ Keine der genannten Aktivitäten kann ohne Instabilitätsgefühl durchgeführt werden

8. Welche der angeführten Aktivitäten können Sie regelmässig durchführen?

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fussball etc)
- ☐ Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- ☐ Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperliche Arbeit, Joggen,
- ☐ Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- ☐ Keine der genannten Aktivitäten kann regelmässig durchgeführt werden

9. Inwieweit beeinträchtigt Ihr Knie Ihre Aktivität?

	keine Probleme	wenig Probleme	mittelmäßige Probleme	große Probleme	nicht möglich
a Treppen aufwärts gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b	Treppen abwärts gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Niederknien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Hocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Schneidersitz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aufstehen aus dem Sitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Rennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Hüpfen und Landen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Laufen und Stehenbleiben im schnellen Wechsel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Funktion:

Wie würden Sie die Funktion ihres Kniegelenkes einschätzen, auf einer Skala von 1 bis 10, wobei 10 normale, uneingeschränkte Funktion darstellt; und 0 die absolute Unfähigkeit die normalen Alltagstätigkeiten durchzuführen.

Funktion vor ihrer Knieverletzung:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Alltags- tätigkeiten können durchgeführt werden					keine Einschränkung der Funktion					

Funktion heute:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Alltags- tätigkeiten können durchgeführt werden					keine Einschränkung der Funktion					

Berufliche Aktivitäten

☐ Vollzeit ☐ Teilzeit Stunden pro Woche _____

Welche Art von Beruf üben Sie aus?

- ☐ Arbeitsunfähigkeit oder Berentung wegen der Knieprobleme
- ☐ Sitzende Berufstätigkeit (z.B. Sekretärin, LKW-Fahrer)
- ☐ körperlich leichte Arbeit (z.B. Verkäuferin, Lehrerin)
- ☐ körperlich mittelschwere Arbeit (z.B. Krankenpflegerin, Koch, Hausfrau mit kleinem Haushalt)
- ☐ körperlich schwere Arbeit (Straßenbau, Zimmerer u.a.)

Sportliche Aktivität

Konnten Sie Ihr sportliches Niveau im Vergleich zum Vorjahr steigern?

- ☐ Ja ☐ Nein

Welche Sportart üben Sie seit unserer letzten Befragung aus?

Welche Sportarten können Sie bereits wieder ausführen?

- ☐ Spaziergehen auf ebener Strecke
_____ pro Woche für jeweils _____ Minuten
- ☐ Spaziergehen auf unebener Strecke (z.B. im Wald)
_____ pro Woche für jeweils _____ Minuten
- ☐ Knieschonende Sportarten (Radfahren, Schwimmen, etc.)
_____ pro Woche für jeweils _____ Minuten
- ☐ Stop-and-Go-Sportarten (Fußball, Tennis, Squash, etc.)
_____ pro Woche für jeweils _____ Minuten

Visuelle Analog Scala (VAS)

Hierbei entspricht 0 der absoluten Schmerzfreiheit und 10 einem höchst möglichen, als unerträglich empfundenen Schmerz

Anleitung: Machen Sie bitte auf der schwarzen Linie ein Kreuz an der Stelle an der sie Ihren Schmerz einschätzen

Ruheschmerz (z.B. Nachtruhe)

0 10

Belastungsschmerz (z. B. Treppensteigen)

0 10

Zufriedenheit:

Wie zufrieden sind Sie aktuell mit der Operation und dem Gesamtergebnis?

Aktuelle Zufriedenheit: OP





Aktuelle Zufriedenheit : Gesamtergebnis





Wie geht es Ihnen subjektiv im Vergleich zum vorherigen Jahr?





Funktion:

- 1 = Ich kann alles tun was ich will mit dem betroffenen Gelenk
- 2 = Ich kann fast alles tun was ich will mit dem betroffenen Gelenk
- 3 = Ich bin eingeschränkt, und viele Dinge die ich tun möchte sind mit dem betroffenen Gelenk nicht möglich
- 4 = Ich bin sehr eingeschränkt und kann nahezu nichts tun ohne starke Schmerzen und Behinderung durch das betroffene Gelenk.

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Vor der Operation (Entnahme der Zellen) 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Im Vergleich zum letzten Jahr 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Zur Zeit 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Tegner Lysholm Knie Scoring Skala

Bitte bei jeder Frage jeweils nur eine Antwort markieren!

In den letzten 4 Wochen,.

Sektion - Humpeln im Kniegelenk

- ☐ Nein
- ☐ Leicht oder gelegentlich
- ☐ Schlimm und konstant

Sektion - Hilfsmittel im Kniegelenk

- ☐ Keine
- ☐ Stock oder Krücke(n)
- ☐ Jegliche Belastung unmöglich

Sektion - Schmerzen im Kniegelenk

- ☐ Kein Schmerz
- ☐ Unregelmäßig und leicht während intensiver Bewegung
- ☐ Vorhanden während intensiver Bewegung
- ☐ Vorhanden während oder nach über 2km Gehen
- ☐ Vorhanden während oder nach unter 2km Gehen
- ☐ Konstant

Sektion - Instabilität im Kniegelenk

- ☐ Kein Instabilitätsgefühl
- ☐ Sehr selten während sportl. Aktivität oder intensiver Belastung
- ☐ Häufig während sportl. Aktivität oder ähnlich-intensiver Belastung
- ☐ Gelegentlich bei alltäglichen Bewegungen
- ☐ oft bei alltäglichen Bewegungen
- ☐ bei jeder Bewegung

Sektion - Blockade im Kniegelenk

- ☐ Kein Blockadegefühl oder wirkliche Blockade im Kniegelenk
- ☐ Blockadegefühl aber keine wirkliche Blockade im Kniegelenk
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Häufig
- ☐ ständiges Blockadegefühl

Sektion - Schwellung im Kniegelenk

- ☐ Keine Schwellung
- ☐ Nach intensiver Belastung/Aktivität
- ☐ Nach leichter Belastung/ Aktivität
- ☐ Konstante Schwellung

Sektion - Treppensteigen

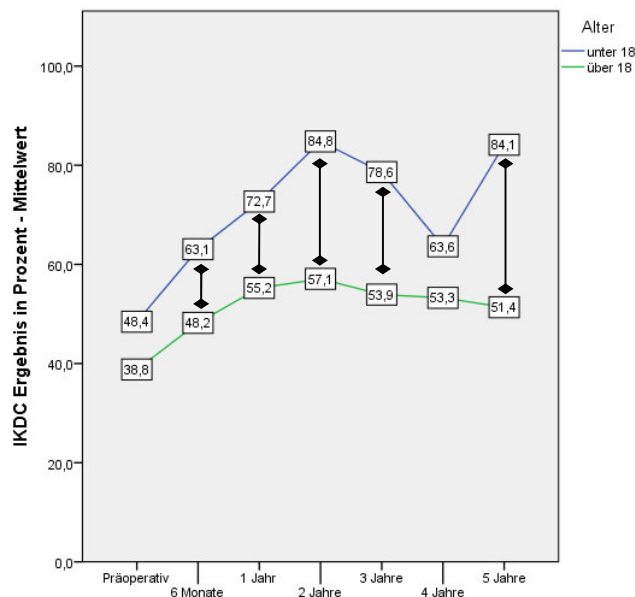
- ☐ Keine Probleme
- ☐ Leicht eingeschränkt
- ☐ Stufe für Stufe wegen dem Kniegelenk
- ☐ Unmöglich wegen dem Kniegelenk

Sektion - Hocke/ Niederknien

- ☐ Keine Probleme bei der Hocke
- ☐ Leicht eingeschränkt
- ☐ Nicht über 90° Grad hinaus
- ☐ Unmöglich

7.3 Anlage Ergebnisteil

Zu 3.2.2 Alter: >/< 18 Jahre

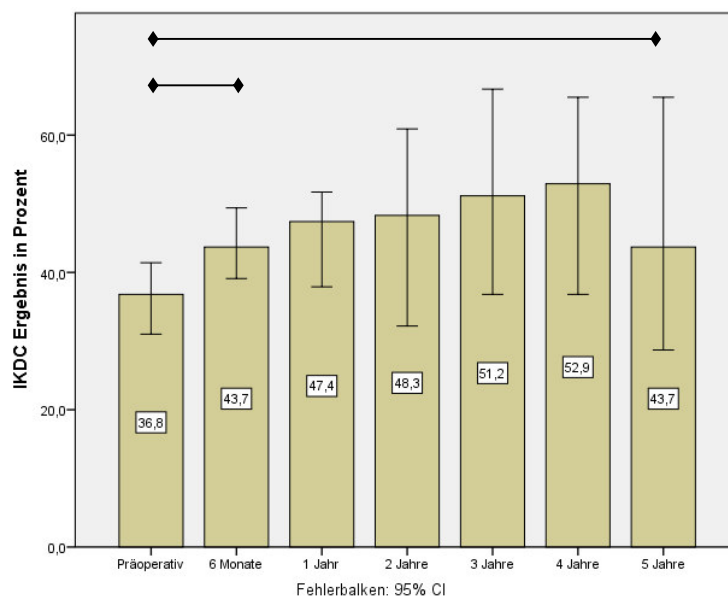


Mann-Whitney-U Test:

6 Monate	$p < 0,05$
1 Jahr	$p < 0,01$
2 Jahre	$p < 0,01$
3 Jahre	$p < 0,01$
5 Jahre	$p < 0,01$

Diagramm 37: IKDC [5-Jahres-Follow-Up geordnet nach Alter (>/< 18 Jahre)]

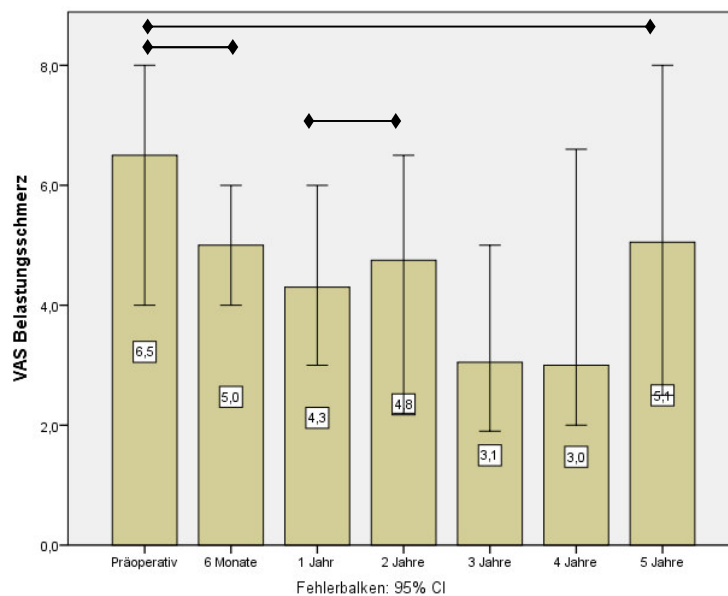
Zu 3.2.2 Alter: 40 – 60 Jahre



Wilcoxon post hoc:

präoperativ vs. 6 Monate	$p < 0,05$
präoperativ vs. 5 Jahre	$p < 0,05$

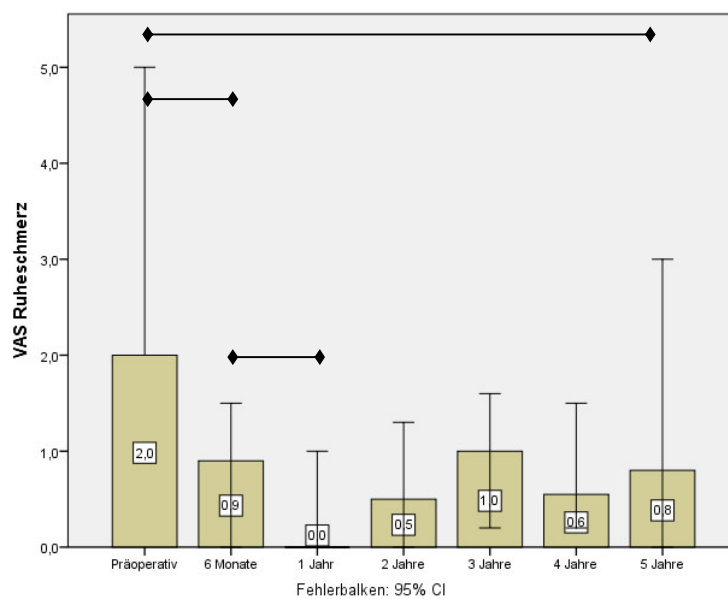
Diagramm 38: IKDC [5-Jahres-Follow-Up; Patienten im Alter von 40 – 60 Jahren]



Wilcoxon post hoc:

präoperativ vs. 6 Monate	$p < 0,05$
1 Jahr vs. 2 Jahre	$p < 0,05$
präoperativ vs. 5 Jahre	$p < 0,05$

Diagramm 39: VAS Belastungsschmerz [5-Jahres-Follow-Up; Patienten im Alter von 40 – 60 Jahren]



Wilcoxon post hoc:

präoperativ vs. 6 Monate	$p < 0,05$
6 Monate vs. 1 Jahr	$p < 0,05$
präoperativ vs. 5 Jahre	$p < 0,05$

Diagramm 40: VAS Ruheschmerz [5-Jahres-Follow-Up; Mittelwerte; Patienten im Alter von 40 – 60 Jahren]

Zu 3.2.3 BMI

Tabelle 9: Kategoriale Einteilung des Körpergewichtes anhand des BMI (¹⁷¹)

	Kategorie	BMI (kg/m ²)	Körpergewicht
	starkes Untergewicht	≤ 16,0	Untergewicht
	mäßiges Untergewicht	16,0–17,0	
	leichtes Untergewicht	17,0–18,5	
	Normalgewicht	18,5–25,0	Normalgewicht
	Präadipositas	25,0–30,0	Übergewicht
	Adipositas Grad I	30,0–35,0	Adipositas
	Adipositas Grad II	35,0–40,0	
	Adipositas Grad III	≥ 40,0	

7.4 Anlage Diskussion

Zu 4.1 Punktwerte nach dem modifizierten Kellgren & Lawrence-Score Knie

(www.slaek.de/de/01/Qualitaetssicherung/80Downloads/2011/sn_Gesamt_17n5_2011.pdf)

Osteophyten

0= keine oder beginnend Eminentia oder gelenkseitige Patellapole

1= eindeutig

Gelenkspalt

0= nicht oder mäßig verschmälert

1= hälftig verschmälert

2= ausgeprägt verschmälert oder aufgehoben

Sklerose

0= keine Sklerose

1= mäßige subchondrale Sklerose

2= ausgeprägt subchondrale Sklerose

3= Sklerose mit Zysten Femur, Tibia, Patella

Deformierung

0= keine Deformierung

1= Entrundung der Femurkondylen

2= ausgeprägte Destruktion, Deformierung

Zu 4.4 Anzahl an MRT-Nachuntersuchungen zu dem jeweiligen Zeitpunkt

Zeitpunkt	Anzahl gültiger Fälle
6 Wochen	n = 114, 80,9%
12 Wochen	n = 119, 84,4%
24 Wochen	n = 102, 72,3%
1 Jahr	n = 101, 71,6%
2 Jahre	n = 93, 66,0%
3 Jahre	n = 66, 46,8%
4 Jahre	n = 33, 23,4%
5 Jahre	n = 22, 15,6%

8 PUBLIKATIONEN MIT DATEN DIESER ARBEIT

Niethammer TR, Valentin S, Ficklscherer A, Gülecyüz MF, Pietschmann MF, Müller PE. Revision surgery after third generation autologous chondrocyte implantation in the knee. Int Orthop. 2015 Aug;39(8):1615-22

Abstract

PURPOSE: Third generation autologous chondrocyte implantation (ACI) is an established treatment for full thickness cartilage defects in the knee joint. However, little is known about cases when revision surgery is needed. The aim of the present study is to investigate the complication rates and the main reasons for revision surgery after third generation autologous chondrocyte implantation in the knee joint. It is of particular interest to examine in which cases revision surgery is needed and in which cases a "wait and see" strategy should be used.

METHODS: A total of 143 consecutive patients with 171 cartilage defects were included in this study with a minimum follow-up of two years. All defects were treated with third generation ACI (NOVACART®3D). Clinical evaluation was carried out after six months, followed by an annual evaluation using the International Knee Documentation Committee (IKDC) subjective score and the visual analogue scale (VAS) for rest and during activity. Revision surgery was documented.

RESULTS: The revision rate was 23.4 % (n = 36). The following major reasons for revision surgery were found in our study: symptomatic bone marrow edema (8.3 %, n = 3), arthrofibrosis (22.2 %, n = 8) and partial graft cartilage deficiency (47.2 %, n = 17). The following revision surgery was performed: retrograde drilling combined with Iloprost infusion therapy for bone marrow oedema (8.4 %, n = 3), arthroscopic arthrolysis of the suprapatellar recess (22.2 %, n = 8) and microfracturing/antegrade drilling (47.3 %, n = 17). Significant improvements of clinical scores after revision surgery were observed.

CONCLUSION: Revision surgery after third generation autologous chondrocyte implantation is common and is needed primarily in cases with arthrofibrosis, partial graft cartilage deficiency and symptomatic bone marrow oedema resulting in a significantly better clinical outcome.

Niethammer TR, Valentin S, Gülecyüz MF, Roßbach BP, Ficklscherer A, Pietschmann MF, Müller PE. Bone Marrow Edema in the Knee and Its Influence on Clinical Outcome After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Results After 3-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2015 May;43(5):1172-9.

Abstract

BACKGROUND: Third-generation autologous chondrocyte implantation (ACI) is an established method for treatment of full-thickness cartilage defects in the knee joint. Subchondral bone marrow edema (BME) is frequently observed after ACI, with unknown pathogenesis and clinical relevance.

PURPOSE: To investigate the occurrence and clinical relevance of BME after third-generation ACI in the knee joint during the postoperative course of 36 months.

STUDY DESIGN: Cohort study; Level of evidence, 3.

METHODS: A total of 38 circumscribed full-thickness cartilage defects in 30 patients were included in this study. All defects were treated with third-generation ACI (Novocart 3D). A standardized MRI examination was carried out after 1.5, 3, 6, 12, 24, and 36 months. Bone marrow edema was observed in 78.9% of defects over the postoperative course, with initial occurrence in the first 12 months. The size of the BMEs were determined according to their maximum diameter and were classified as small (<1 cm), medium (<2 cm), large (<4 cm), and very large (diffuse; >4 cm). Clinical outcomes in patients were analyzed by use of the International Knee Documentation Committee (IKDC) scoring system and a visual analog scale for pain.

RESULTS: There were 5.3% (n=2) small, 28.9% (n=11) medium, 34.2% (n=13) large, and 10.5% (n=4) very large BMEs. In a subgroup analysis, cartilage defects of the medial femoral condyle showed significantly higher frequency of BME than did patellar defects. Clinical scores showed significant improvements throughout the entire study course ($P<.05$). Clinical patient outcome did not correlate with presence of BME at any time period ($P>.05$).

CONCLUSION: Midterm clinical results of the matrix-based third-generation ACI showed a substantial amount of BME over a 36-month follow-up, but this did not correlate with worse clinical outcome. Patients with femoral cartilage defects were more often affected than were those with patellar cartilage defects.

9 DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich meinen herzlichsten Dank jenen Menschen aussprechen, ohne deren Hilfe der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zu allererst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Peter Müller für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn PD Dr. Thomas Niethammer, der mir als Betreuer dieser Arbeit jederzeit ein offenes Ohr geschenkt hat und bei allerlei Fragen nützliche Antworten parat hatte. In vielen – oftmals auch spontan anberaumten - Sitzungen war es dank äußerst angenehmer und gleichzeitig doch auch arbeitsamer Atmosphäre möglich, aufkeimende Probleme sogleich zu beheben und jegliche Unklarheiten aus dem Weg zu räumen.

Ebenso gilt größter Dank allen Mitarbeitern des Instituts für klinische Radiologie der LMU München Großhadern; Frau Dr. Horng, ohne deren Mithilfe ich die Nachuntersuchung der Patienten mittels MRT keinesfalls so gut arrangieren hätte können. Auch bei Fragen hinsichtlich der Befundung der Röntgen- und MRT-Bilder stand sie mir mit hilfreichen Anmerkungen zur Seite. Gleichfalls möchte ich mich bei Frau Susanne Raic und Ihren Mitarbeiterinnen bedanken, welche mit großem Einsatz für mich, so gut es nur irgendwie möglich war, die Termine für die MRT-Nachuntersuchungen datierten. Bei der Bearbeitung der statistischen Fragestellungen waren mir die Damen und Herren des IBE im Klinikum Großhadern stets eine große Hilfe. Besonders Frau Rottmann konnte mich immer wieder durch hilfreiche Lösungsvorschläge aus den Wirren der Statistik befreien.

Der größte Dank gilt allerdings meinen Eltern, denen ich diese Arbeit von ganzem Herzen widme; ohne sie hätte ich all diese Zeilen nie verfassen können.